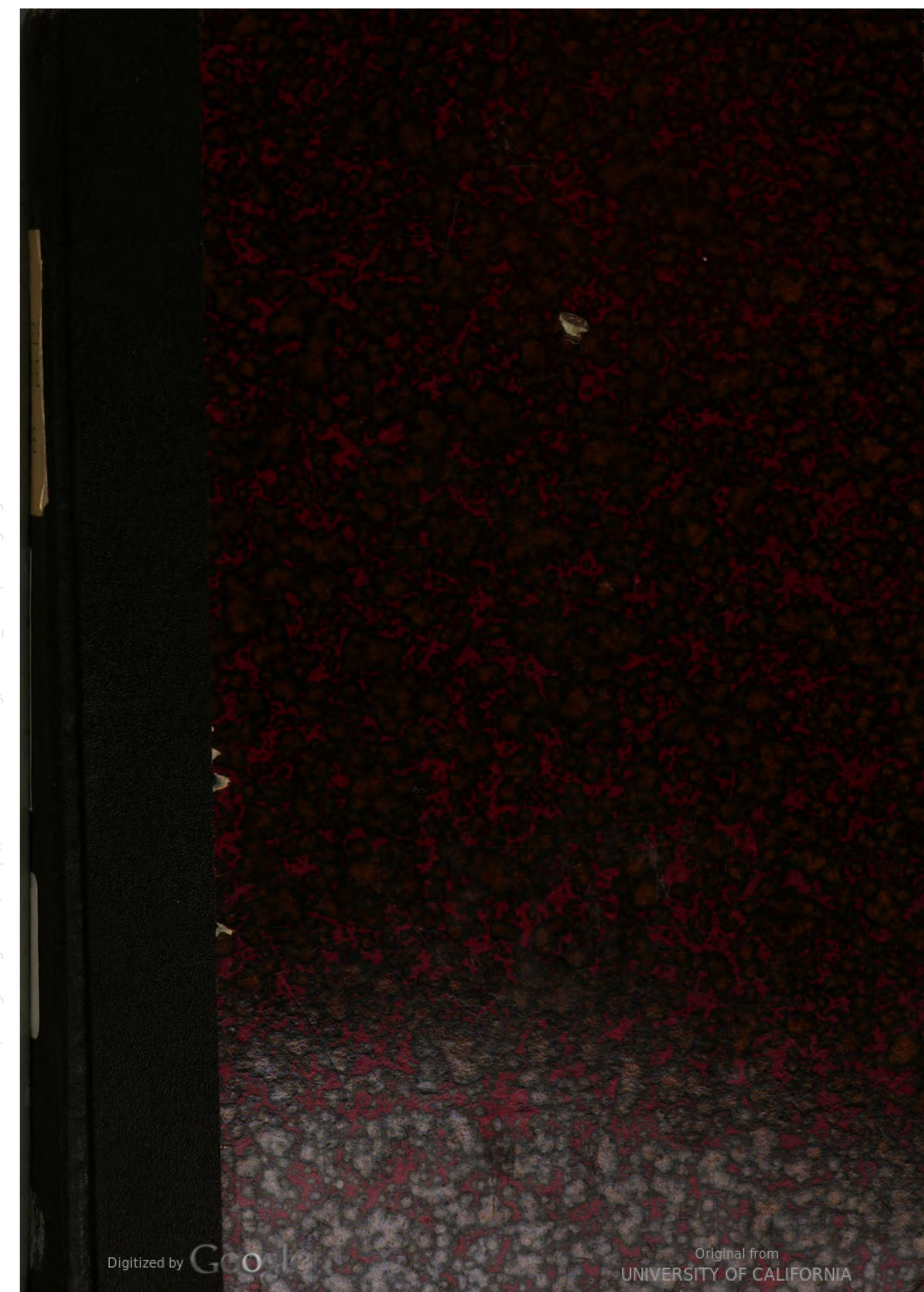
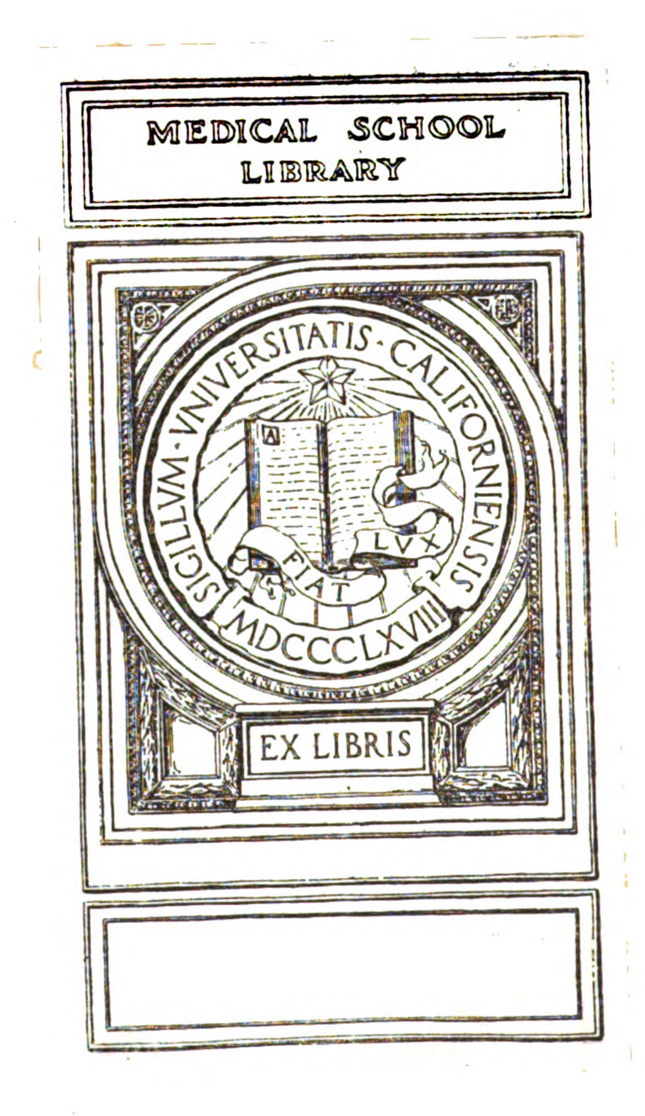



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

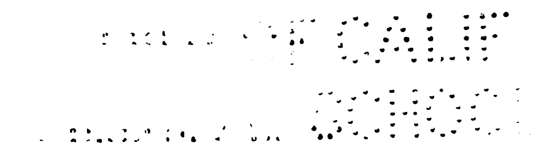
THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

DREIZEHNTER BAND.
MIT 17 TAFELN, 10 ABBILDUNGEN UND 14 CURVEN IM TEXT.



BERLIN 1913.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.

(Heft 1: Ausgegeben am 24. April 1913.)

(Heft 2: Ausgegeben am 26. Mai 1913.)



(Heft 3: Ausgegeben am 17. Juni 1913.)





I.

Aus der propädeutischen Klinik der deutschen Universität in Prag.
(Prof. H. E. Hering.)

Klinische Beobachtungen über Verlängerung der der Postextrasystole folgenden Vorhofperioden bei supraventriculären Extrasystolen

nebst kritischen Bemerkungen über die Genese der frequenzhemmenden Wirkung der Extrasystole auf automatisch thätige Herzabschnitte.

Von

Priv.-Doc. Dr. **J. Rihl.**

(Hierzu Tafel I.)

Einleitung.

In meiner im Jahre 1906 erschienenen Mittheilung „Ueber Herzalternans beim Menschen“[1]) habe ich S. 283 bei der Analyse der extrasystolischen Herzunregelmässigkeiten des Falles IV (Pat. A. R.) als Besonderheit hervorgehoben, „dass nach Extrasystolen nicht selten eine Verlängerung der der Extraperiode folgenden Periode zu Stande kam“.

Ich kam auf diese Beobachtung in der genannten Mittheilung nur deshalb zu sprechen, weil ich ihrer zur Erklärung gewisser Abweichungen im Verhalten des Alternans nach dem Auftreten einer Extrasystole bedurfte, und begnügte mich deshalb mit der eben citirten kurzen Bemerkung.

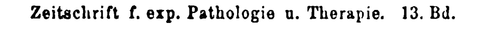
In der vorliegenden Mittheilung soll der schon damals in Kürze registrirte Befund eine eingehendere Besprechung erfahren.

Curvenanalyse.

Sämmtliche hier mitgetheilten Curven wurden bei der Patientin A. R., welche in der oben citirten Mittheilung als Fall IV angeführt ist, gewonnen. Bezüglich der Krankengeschichte dieses Falles verweise ich auf meine obengenannte Mittheilung.

Fig. 1 (14/3 06) zeigt eine gleichzeitige Aufnahme des Halsvenenpulses und Cubitalpulses; Pulsfrequenz ca. 86 in der Minute. Etwa in der Mitte der Figur sieht man einen vorzeitigen Cubitalpuls, dem an der Venenpulscurve eine vorzeitige Vorhofwelle entspricht. Das Intervall, das zwischen der vorzeitigen Vorhofwelle und dem vorzeitigen Cubitalpuls besteht, ist deutlich länger als das Intervall Vorhofwelle—Cubitalpuls der normalen Herzschläge, wir haben es hier demnach mit einer auriculären Extrasystole zu thun.

1) J. Rihl, Ueber Herzalternans beim Menschen. Diese Zeitschr. 1906. Bd. 3. S. 274.





Nimmt man eine genaue Ausmessung der Abstände der einzelnen Vorhofwellen vor, so kann man feststellen, dass nicht nur die der Vorhofextrasystole folgende Periode, die Extraperiode, sondern auch noch die beiden nächsten Vorhofperioden gegenüber den übrigen Vorhofperioden verlängert sind. Die Extraperiode ist nicht compensatorisch.

Die Verlängerung dieser beiden Perioden ist äusserst geringfügig, doch immerhin deutlich nachweisbar.

Auf den in Fig. 1 bestehenden Alternans des Cubitalpulses und der C-Zacke des Venenpulses sowie auf die Verstärkung dieses Alternans nach der Extrasystole sei hier nur nebenbei hingewiesen; diese Erscheinungen wurden seinerzeit in meiner Mittheilung „Ueber Herzalternans beim Menschen" eingehend beschrieben und erörtert.

Sehr deutlich sieht man eine Verlängerung der der Postextrasystole folgenden Periode in Fig. 2, die bei einer grösseren Umdrehungsgeschwindigkeit der Registrirfläche gezeichnet ist.

In dieser Figur sind so zahlreiche Extrasystolen, durchwegs auriculärer Natur, vorhanden, dass man nur aus einer einzigen Stelle einen Anhaltspunkt für die Länge der Vorhofperiode des durch Extrasystolen unbeeinflussten Vorhofrhythmus gewinnen kann.

An dieser Stelle folgen auf zwei auriculäre Extrasystolen vier normale Herzschläge unmittelbar hintereinander: man hat hier also zwei einander unmittelbar folgende Vorhofperioden, denen keine Extraperiode unmittelbar vorangeht.

Vergleicht man nun mit der Dauer einer dieser beiden Vorhofperioden die Dauer der übrigen Vorhofperioden, so ist deutlich zu erkennen, dass ersteren gegenüber nicht nur die Extraperioden des Vorhofes, sondern auch noch die einer jeden Extraperiode folgende Normalperiode des Vorhofes, die wir Postextraperiode nennen wollen, verlängert ist.

Berechnet man aus der Länge jener beiden Vorhofperioden, denen keine Extraperiode unmittelbar vorangeht, die Minutenfrequenz des Vorhofes, so ergiebt sich die Zahl 80. Aus den unmittelbar vor und unmittelbar nach Fig. 2 aufgenommenen Curven, von denen die regelmässige Schlagfolge längere Zeit durch keine Extrasystole unterbrochen wurde, ergiebt sich jedoch eine Minutenfrequenz von 86, so dass der Schluss gerechtfertigt erscheint, dass sich in Fig. 2 die nach den Extrasystolen auftretende Verlängerung der Vorhofperiode, ausser bei der Extraperiode und der Postextraperiode, auch noch bei den zwei nächsten Perioden geltend macht.

Auch in dieser Figur hat die Verlängerung der Extraperioden, wie man sich unter Berücksichtigung der Länge der Normalperioden leicht überzeugen kann, nichts mit einer compensatorischen Pause zu thun.

Die Erscheinung der Verlängerung der Postextraperiode war in unserem Falle nicht stets nach supraventriculären Extrasystolen zu beobachten.

Im Allgemeinen war sie besonders nach Extrasystolen von grösserer Vorzeitigkeit zu beobachten, während sie bei geringerer Vorzeitigkeit der Extrasystole häufig fehlte.



So sieht man in Fig. 4 (16/3 06) zwei auriculäre Extrasystolen, die erste von grösserer, die zweite von geringerer Vorzeitigkeit; nur nach der ersteren ist eine Verlängerung der der Postextrasystole folgenden Vorhofperiode nachweisbar.

Fast immer war diese Verlängerung sehr deutlich nachweisbar, wenn eine grössere Anzahl unmittelbar aufeinander folgender extrasystolischer Schläge in nicht zu grossen Intervallen vorangegangen war.

Ein Beispiel hierfür bietet Fig. 5 (9/3 06). Im Anfang der Curve sehen wir eine Gruppe von vier auriculären Extrasystolen, denen eine deutlich verlängerte Extraperiode des Vorhofes und eine mit jener nahezu gleichlange Postextraperiode folgen.

In allen Fällen, in denen sich eine Verlängerung der Postextraperiode nachweisen liess, war noch immer eine Verlängerung der Extraperiode vorhanden.

Im Hinblick auf die geringen Grössenunterschiede in der Periodendauer, mit denen wir es hier bei der Verlängerung der Postextraperiode häufig zu thun hatten, muss besonders hervorgehoben werden, dass bei unserer Patientin während Athemstillstand bei regelmässiger Herzthätigkeit die Länge der einzelnen Vorhofperioden nahezu garnicht variirte.

Fig. 3 (18/3 06) zeigt eine Verlängerung der Postextraperiode nach zwei einander unmittelbar folgenden atrioventriculären Extrasystolen von nicht sehr grosser Vorzeitigkeit. Der atrioventriculäre Ursprung der Extrasystolen geht aus der Verkürzung des Intervalles a—cb gegenüber der Norm hervor. Die Postextraperiode ist hier fast genau so lang wie die Extraperiode. Hier ist der Zeitwerth des ganzen Trigeminus nur sehr wenig kürzer als der dreier Normalperioden.

Die Verlängerung der Postextraperiode kam auch stets an der Arterienpulscurve deutlich zum Ausdruck; doch darf man eine solche nicht als Indicator einer Verlängerung der Postextraperiode des Vorhofes auffassen, da erstere, wie ich dies in meiner Mittheilung über den Herzalternans auseinandergesetzt habe, auch dadurch zu Stande kommen kann, dass das Intervall Herzstoss-Cubitalis bei der postextrasystolischen Systole besonders kurz, bei der ihr folgenden besonders lang ist.

Die hier mitgetheilten Beobachtungen lassen sich folgendermaassen zusammenfassen:

Nach supraventriculären Extrasystolen war häufig eine Verlängerung der Postextraperiode, event. noch der ihr folgenden Periode, nachzuweisen.

Diese Verlängerung war stets mit einer Verlängerung der Extraperiode selbst verbunden, ohne dass es jedoch hierbei zu einer compensatorischen Pause kam.

Die Verlängerung der Postextraperiode wurde besonders dann beobachtet, wenn es sich um eine grössere Vorzeitigkeit der supraventriculären Extrasystole handelte, ferner, wenn mehrere einander in nicht zu grossen Intervallen unmittelbar folgende supraventriculäre Extrasystolen auftraten.



Zur Erklärung der Verlängerung der Postextraperioden.

Beobachtungen über Verlängerung der Postextraperiode automatisch thätiger Herzabschnitte im Experiment am Warm- und Kaltblüterherzen.

Die Erscheinung, dass nach auriculären Extrasystolen unter Umständen eine Verlängerung der Postextraperiode des Vorhofes, gegebenenfalls auch noch der ihr folgenden Vorhofperioden gegenüber der Normalperiode auftreten kann, ist aus experimentellen Untersuchungen am Säugethierherzen schon lange bekannt.

Cushny und Matthews äussern sich in einer im Jahre 1897 erschienenen Abhandlung „On the effects of electrical stimulation of the mammalian heart"[1]) bei Besprechung des Fehlens einer compensirenden Pause nach auriculären Extrasystolen von grösserer Vorzeitigkeit folgendermaassen:

„Some times the next contraction" (d. i. die der Postextrasystole folgende Contraction) „of the auricle falls at the ordinary interval and the heart rhythm therefore becames again perfectly regular. In other cases howewer the next pause after the postcompensatory contraction is somewhat prolonged, and occasionally the next three on four contractions are distinctly retarded."

H. E. Hering hebt in seiner im Jahre 1900 erschienenen Mittheilung „Zur experimentellen Analyse der Unregelmässigkeiten des Herzschlages"[2]) bei Besprechung des Effectes der am Vorhof angreifenden abnormen Reize hervor, „dass die dem verkürzten Bigeminus folgenden Herzperioden etwas verlängert sind, bis die normale Schlagfolge wieder eintritt", und erwähnt die gleiche Erscheinung auch bei Besprechung des Effectes der an der Hohlvene angreifenden abnormen Reize.

Die Erscheinung der Verlängerung der Postextraperiode ist im Säugethierexperiment nicht nur an den auf die nomotopen Ursprungsreize hin schlagenden Vorhöfen, sondern auch an den automatisch thätigen Kammer- und Brückenfasern beobachtet worden.

Beobachtungen über die Verlängerung der Postextraperiode in der Kammer sind im Institut schon seit vielen Jahren bekannt, wie aus den zu anderen Zwecken publicirten Curven hervorgeht, an denen die erwähnte Erscheinung zu sehen ist; ich verweise z. B. auf Fig. 7 der im Jahre 1907 publicirten Mittheilung von H. E. Hering „Ueber die Automatie des Säugethierherzens"[3]), oder auf Fig. 6b meiner gleichfalls im Jahre 1907 erschienenen Mittheilung „Ueber atypische Grössenverhältnisse der Extrasystole"[4]).

Sehr ausführlich hat sich jüngst (1912) Cushny in einer im letzten Juniheft des Heart erschienenen Mittheilung „Stimulation of the isolated ventricle, with special reference to the development of spontaneous

1) Cushny and Matthews, On the effects of electrical stimulation of the mammalian heart. Journ. of Phys. 1897. Vol. XXI. p. 213.

2) H. E. Hering, Zur experimentellen Analyse der Unregelmässigkeiten des Herzschlages. Pflüger's Arch. 1900. Bd. 82. S. 1.

3) H. E. Hering, Ueber die Automatie des Säugethierherzens. Pflüger's Arch. 1907. Bd. 116. S. 143.

4) J. Rihl, Ueber atypische Grössenverhältnisse der Extrasystole. Diese Zeitschrift. 1907. Bd. 4. S. 255.



rhythm"[1]) mit der am automatisch thätigen Säugethierventrikel nach frequenter künstlicher Reizung desselben zu beobachtenden, erst allmählich sich zurückbildenden Frequenzherabsetzung des spontanen Ventrikelrhythmus beschäftigt, nachdem schon 1906 Hirschfelder und Erlanger[2]) auf diese Erscheinung aufmerksam gemacht hatten.

Gleichzeitig etwa mit der soeben erwähnten Cushny'schen Abhandlung erschien eine Mittheilung von Rothberger und Winterberg „Ueber Extrasystolen mit compensatorischer Pause bei Kammerautomatie und über die Hemmungswirkung der Extrasystolen"[3]), in der sich Beobachtungen über die Verlängerung der Postextraperiode am Säugethierherzen nach Extrasystolen bei atrioventriculärer und ventriculärer Automatie finden.

Was das Kaltblüterherz anbelangt, so heben F. B. Hofmann und Jul. Holzinger in ihrer 1911 erschienenen (der Cushny'schen Mittheilung zeitlich vorangehenden) Mittheilung „Ueber den Einfluss von Extrasystolen auf die Rhythmik spontan schlagender Herztheile"[4]) für den vom Sinus isolirten Froschventrikel Folgendes hervor:

„Mitunter erstreckt sich ferner der Einfluss einer eingeschalteten Extrasystole (Ventrikelreizung) noch über die Extraperiode hinaus auf die nächste Spontanperiode, welche um ein geringes verlängert sein kann."

Da in den Versuchen von Hofmann die Ursprungsstelle der Spontanerregungen in der Atrioventriculargrenze zwischen Vorhof und Ventrikel lag, so zählen seine Befunde unter die Beobachtungen über Verlängerung der Extraperiode bei atrioventriculärer Automatie.

Hofmann bringt in seiner Mittheilung ausserdem noch Beobachtungen über Verlängerung der Postextraperiode an den isolirten Kammern junger Hunde.

Beobachtungen über die Länge der Extraperiode automatisch thätiger Herzabschnitte am Kalt- und Warmblüterherzen.

Die Genese der Verlängerung der Postextraperiode an automatisch schlagenden Herzabschnitten lässt sich nur im Zusammenhang mit den anderen in Folge einer Extrasystole an automatisch schlagenden Herzabschnitten auftretenden Rhythmusänderungen discutiren; es erscheint daher erforderlich, hier auch auf das Verhalten der Extraperiode an automatisch thätigen Herzabschnitten einzugehen.

Was das Kaltblüterherz betrifft, so hat vor Allem Engelmann im Jahre 1896[5]) gezeigt, dass an den automatisch thätigen Hohlvenen nach einer Extrasystole keine compensatorische Pause auftritt.

1) A. R. Cushny, Stimulation of the isolated ventricle with special reference to the development of spontaneous rhythm. Heart. 1. Juni 1912. Vol. VII. No. 3. p. 257.

2) Hirschfelder und Erlanger, Further studies on the physiology of heart-block in mammals. Amer. Journ. of Phys. 1906. Vol. XV. No. 2. p. 153.

3) Pflüger's Arch. Bd. 146. S. 385. 28. Juni 1912.

4) Hofmann und Holzinger, Ueber den Einfluss von Extrasystolen auf die Rhythmik spontan schlagender Herztheile. Zeitschr. f. Biol. 1911. Bd. 57. S. 309.

5) Th. W. Engelmann, Ueber den Ursprung der Herzbewegungen und die physiologischen Eigenschaften der grossen Herzvenen des Frosches. Pflüger's Arch. 1896. Bd. 65. S. 109.



Desgleichen beobachtete F. B. Hofmann und Jul. Holzinger 1911 an dem vom Sinus isolirten Froschventrikel, der auf an der Atrioventriculargrenze zwischen Vorhof und Kammer entstehende Spontanerregungen hin schlug, nach Extrasystolen, die an der Kammer ausgelöst wurden, eine Verkürzung der compensatorischen Pause.

Der von F. B. Hofmann und Jul. Holzinger mitgetheilte Befund, dass sie in einem Falle an dem vom Sinus isolierten Froschventrikel, der deutlich vor dem Vorhof schlug, nach ventriculären Extrasystolen stets eine compensatorische Pause nachweisen konnten, weist darauf hin, dass der auf atrioventriculäre Reize schlagende Froschventrikel nicht immer nach ventriculären Extrasystolen eine Verkürzung der compensatorischen Pause zeigen muss.

Engelmann konnte schon 1896 zeigen, dass zwar in den meisten Fällen die Extraperiode der automatisch thätigen Hohlvenen genau so lang ist wie eine Normalperiode, dass jedoch unter gewissen Bedingungen „die erste auf eine Extrasystole der Venen oder des Sinus folgende Pause, und zwar nur diese, merklich verlängert ist“.

F. B. Hofmann[1]) bemerkte schon 1904: Wenn man in die Reize der spontanen Contractionen des Vorhofes und des Ventrikels, die nach Wegschneiden des Sinus auftreten, durch Reizung mit einem einzelnen Inductionsstrom eine Extracontraction einschaltet, so folgt die nächste spontane Contraction etwas verspätet. In seiner 1911 erschienenen Mittheilung beschäftigt er sich sehr ausführlich mit der Verlängerung der Extraperiode des unabhängig vom Sinus schlagenden Ventrikels nach ventriculären Extrareizen.

Was das Säugethierherz anbelangt, so zeigten 1897 Cushny und Matthews unabhängig von Engelmann, dass die Vorhöfe nach Reizung der Hohlvenen stets eine compensatorische Pause aufweisen, nach Reizung der Vorhöfe selbst jedoch gelegentlich bei nicht sehr vorzeitigen Reizen eine völlige Compensation darbieten können.

Hering bestätigt 1900 im Wesentlichen die angeführten Befunde von Cushny und Matthews, und erweitert sie, indem er hervorhebt, dass nach Hohlvenenreizung die Extraperioden sehr häufig genau so lang, nicht selten jedoch auch länger sind wie die spontanen Perioden, und dass bei Vorhofreizung die Extraperiode um so länger ist, je früher der Reizmoment in die erregbare Phase fällt.

Bezüglich der Extraperiode des automatisch schlagenden Säugerventrikels machen schon 1897 Cushny und Matthews die Bemerkung, dass sie an dem nach der Woolridge'schen Methode isolirten Ventrikel nach Reizung desselben niemals eine vollständige Compensation beobachten konnten.

Uebereinstimmend damit berichtet 1902 Woodworth, dass auf die an der spontan schlagenden (nach Porter's Verfahren isolirte und von der versorgenden Arterie aus künstlich gespeisten) Herzspitze des Hundes ausgelösten Extrasystolen keine compensatorische Pause folgt. In seinen Fällen war die Extraperiode zumeist etwas kürzer als die Normalperiode.

---

1) F. B. Hofmann, Die neurogene und myogene Theorie der Herzthätigkeit und die Function der inneren Herznerven. Schmidt's Jahrb. 1904. Bd. 291. S. 113.



Im Jahre 1905 erbrachte H. E. Hering[1]) den Nachweis, dass die bei schlaglosen oder abgeschnittenen oder abgeschnürten Vorhöfen schlagenden Kammern des Säugethierherzens sich gegenüber Extrareizen ebenso verhalten wie diejenigen Stellen des Herzens, von welchen normaler Weise die Contractionen ausgehen", woraus er den Schluss zieht, dass in diesen Fällen „die Ursprungsreize in den Ventrikeln selbst oder in den Verbindungsfasern entstanden sind".

Da bei ventriculären Extrasystolen, die retrograd den Vorhof angreifen, auch bei ventriculärer oder atrioventriculärer Automatie die Kammerextraperiode nicht compensatorisch zu sein braucht, jedoch sich unter diesen Umständen nicht auf die Länge der Normalperiode verkürzen kann, sah Hering den Nachweis der Kammerautomatie nur dann erbracht, wenn die Extraperiode ebensolang, event. noch ein wenig kürzer war als eine Normalperiode.

An Herzen, bei denen Kammerextraperioden von der Länge einer Normalperiode auftraten, konnte Hering auch immer Extraperioden beobachten, die länger als die Normalperioden waren, eine Erscheinung, die wohl nur als Analogon der Verlängerung der Extraperiode bei Reizung der Hohlvenen der Vorhöfe des Säugethierherzens aufzufassen ist.

In der gleichen Mittheilung stellt H. E. Hering fest, dass in einem Falle von atrioventriculärer Schlagfolge eines Hundeherzens, erwiesen durch die Kleinheit bezw. das Fehlen des Intervalles A_s–V_s bezw. V_s–A_s, immer die compensatorische Pause fehlte; in demselben kam es bei sehr vorzeitigen ventriculären Extrasystolen, die nicht retrograd wurden, zu Interpolation.

Weitere Beobachtungen über das Verhalten bei atrioventriculärer Automatie nach ventriculären Extrasystolen, die nicht auf den Vorhof übergingen, bespricht Hering 1910[2]). Nach solchen Extrasystolen trat ebenso wie nach auriculären Extrasystolen, die nicht auf die Kammer übergingen, stets eine compensatorische Pause auf.

Nach retrograden ventriculären sowie nach auriculären Extrasystolen, die auf die Kammer übergingen, wurde der bestehende atrioventriculäre Rhythmus unterdrückt, um vorübergehend einer Schlagfolge mit normalem Intervall Platz zu machen.

Die Erscheinung des Hervortretens der Schlagfolge mit normalem Intervall unter den eben angegebenen Bedingungen wurde von Rothberger und Winterberg 1912[3]) bestätigt, wie auch das Vorhandensein einer compensatorischen Pause bei atrioventriculärer Automatie nach Extrasystolen, die auf den Vorhof bezw. die Kammer beschränkt bleiben, desgleichen die Verlängerung der Extraperiode der automatisch schlagenden Kammer nach ventriculären Extrasystolen.

---

1) H. E. Hering, Nachweis, dass das His'sche Uebergangsbündel Vorhof und Kammer des Säugethierherzens functionell verbindet. Pflüger's Arch. 1905. Bd. 108. S. 267.

2) H. E. Hering, Ueber successive Heterotopie der Ursprungsreize des Herzens und ihre Beziehung zur Heterodromie. Pflüger's Arch. 1910. Bd. 136. S. 466.

3) Rothberger und Winterberg, Ueber Extrasystolen mit compensatorischer Pause bei Kammerautomatie und über die Hemmungswirkung der Extrasystolen. Pflüger's Arch. 28. Juni 1912. Bd. 146. S. 385.



Rothberger und Winterberg bringen Beispiele dafür, dass bei atrioventriculärer Automatie gelegentlich auch nach retrograden Extrasystolen eine compensatorische Pause beobachtet werden kann, wie wir sie auch gelegentlich bei ventriculärer Automatie nach ventriculären Extrasystolen gesehen haben.

Dass gelegentlich auch an automatisch thätigen Herzabschnitten nach Extrasystolen compensatorische Pausen beobachtet werden, war uns im Institut nicht unbekannt. Ich kann darauf verweisen, dass H. E. Hering in seiner 1906 veröffentlichten Mittheilung „Experimentelle Untersuchungen über Herzunregelmässigkeiten an Affen [1901[1])] in Fig. 4 Curven mittheilt, aus denen diese Erscheinung für den Vorhof nach Hohlvenenreizen hervorgeht.

Von den im Vorstehenden angeführten, die Länge der Extraperiode betreffenden Befunden, ist für den Zweck der vorliegenden Mittheilung besonders wichtig die gelegentlich zu beobachtende Verlängerung der Extraperiode automatisch thätiger Herzabschnitte.

Bezüglich dieser Erscheinung hebt Engelmann[2]) für die Hohlvenen und den Sinus des Kaltblüterherzens Folgendes hervor:

„Diese Verlängerung, welcheübrigens niemals eine wirklich compensatorische ist, . . . wird regelmässig beobachtet, wenn die Extrasystole sehr früh auf eine spontane folgte.“

„Setzte die Extrasystole noch vor Ablauf einer Diastole ein, so war die Hemmung fast immer deutlich nachweisbar.“

„Die Verlängerung kam schon bei frischen, rasch klopfenden Venen vor, häufiger und wegen des absolut höheren Betrages auffälliger bei gesunkener Pulsfrequenz. Auch nach Einschaltung mehrerer, in kurzen Intervallen sich folgender wirksamer Einzelreize, sowie bei tetanischer Reizung wurde sie unter denselben Umständen beobachtet.“

„Ebenso ausnahmslos erwies sich ihre Grösse... abhängig vom Zeitpunkt der Extrareizung. Sie war um so geringer, je später diese einsetzte. Der Zeitpunkt, von welchem an die Dauer der Extraperiode der normalen gleich war, wurde in vielen Fällen schon sehr früh im Beginn der Pause erreicht, in anderen, und zwar oft gerade bei sehr langer Dauer der spontanen Perioden, erst gegen das Ende hin oder am Ende selbst.“

„Auch wenn die Extrasystole durch eine vom Sinus, event. von den Atrien her zugeleitete antiperistaltische Reizwelle ausgelöst war, verzögerte sie den Eintritt der nächsten spontanen Venensystole.“

„Und endlich war es für den Erfolg gleichgültig, ob die Versuche an unvergifteten oder an stark atropinisirten oder curarisirten Fröschen angestellt wurden.“

Weiterhin legt Engelmann die principielle Verschiedenheit dieser stets an das Auftreten einer Extrasystole gebundenen Hemmungserscheinung von Verlangsamungen des Rhythmus dar, die auch nach Reizung des Sinus während seiner refractären Periode mit starken Einzelinductionsschlägen hervortreten.

F. B. Hofmann und Jul. Holzinger konnten 1911 die an den Hohlvenen und dem Sinus des Kaltblüterherzens gemachten Befunde

1) H. E. Hering, Experimentelle Untersuchungen über Herzunregelmässigkeiten an Affen. Diese Zeitschr. 1906. Bd. 2. S. 525.

2) l. c. S. 145--147.



Engelmann's auch für die unabhängig vom Sinus schlagenden Kammern bestätigen. Von den Ergebnissen der von Hofmann vorgenommenen weiteren Analyse der Hemmungswirkung der Extrasystole sei hervorgehoben, dass dieselbe in keinem ganz festen Verhältnisse zur spontanen Schlagfrequenz des Ventrikels steht, ferner, dass der Grad der Hemmungswirkung besonders hoch werden kann, wenn mehrere Extrasystolen in kurzen Intervallen aufeinander folgen.

Für die Vorhöfe des Säugethierherzens wurde die von Engelmann für die Hohlvenen und den Sinus des Kaltblüterherzens constatirte Abhängigkeit der Länge der Extraperiode von dem Grade der Vorzeitigkeit der wirksamen Hohlvenenreizung zuerst von H. E. Hering im Jahre 1900 constatirt; H. E. Hering machte in dieser Mittheilung auch als erster darauf aufmerksam, dass er bei seinen diesbezüglichen Versuchen den Vaguseinfluss öfters durch Atropin ausschaltete, wodurch erst die Grundlage zu einem unmittelbaren Vergleich der am Säugethier gewonnenen Befunde und der am Froschherzen unter den gleichen Cautelen erhobenen Befunde ermöglicht erscheint.

Ueber den Einfluss einer Serie durch Einzelinductionsschläge ausgelöster frequenter Extrasystolen auf den Rhythmus der in Folge einer Bündelabklemmung automatisch schlagenden Kammer des natürlich durchströmten Hundeherzens berichten Erlanger und Hirschfelder im Jahre 1906:

„Upon the cessation of such stimulation the ventricles stop beating for a longer on shorter period of time. The duration of the stoppage depends largely upon the rate and duration of the preceeding period of stimulation. In addition, the duration seems to be to some extent dependent upon the condition of the heart at the time of stimulation. Thus such stoppages have as a rule increased in length toward the close of prolonged experiments, when the inherent rhythmical power of the ventricles judged by their constant rate, is slow.“

Die Erscheinung, dass an der automatisch schlagenden Kammer nach einer Reihe in frequentem Rhythmus erfolgenden Extrasystolen eine lange Pause auftritt, wurde im Institut wiederholt beobachtet, einen Beleg hierfür bildet z. B. Fig. 15 meiner 1907 veröffentlichten Mittheilung „Ueber atypische Grössenverhältnisse der Extrasystole“; Fig. 15 ist an einem mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmten Herzen gewonnen.

In seiner 1912 erschienenen sehr ausführlichen Untersuchung über den Einfluss einer frequenten Reizung auf die automatisch thätigen Kammern, ausgeführt an künstlich durchströmten Hunde- und Katzenherzen, bestätigt Cushny zunächst die Bedeutung des Zustandes des Herzens für die Länge der Pause, wobei er hervorhebt, dass sich besonders lange Pausen durch Abkühlung der Durchströmungsflüssigkeit auf etwa 32—34 °, und durch Einschränkung des Sauerstoffgehaltes der Durchströmungsflüssigkeit erzielen lassen, ferner die Bedeutung der Frequenz und Dauer der Reizung für die Länge der Pause, insofern letztere sich im Allgemeinen gleichsinnig mit der Frequenz und Dauer ändert.

Cushny erweist weiterhin die Unabhängigkeit der untersuchten Erscheinungen von den inhibitorischen Nerven durch Zusatz von Atropin zur Durchströmungsflüssigkeit und zeigt, dass während der nach der



Reizung auftretenden Pause keine Herabsetzung der Ansprucbsfähigkeit für den künstlichen Reiz besteht.

Rothberger und Winterberg[1]) theilen Befunde mit, aus denen sie folgern, dass „der Hemmungseffect der Extrasystole auf die Rhythmik spontan schlagender Herztheile von einem bestimmten Zustande abhängig ist, der darin besteht, dass der hemmend beeinflusste Rhythmus schon spontan im Erlöschen begriffen ist“.

Sie heben hervor, dass sie „regelmässige und ausgesprochene Hemmungswirkungen der Extrasystole nur dann sahen, wenn die Frequenz der automatischen Schläge, zwischen welche Extrasystolen eingeschaltet wurden, spontan in rascherem Absinken begriffen war, z. B. „wenn der durch Acceleransreizung erzeugte atrioventriculäre Rhythmus zu einer Zeit durch Extrasystolen unterbrochen wurde, zu der sich das Abklingen des chronotropen Reizeffectes schon stärker accentuirte“, oder z. B. wenn bei einer nach schwacher Strophanthinvergiftung erst durch Acceleranzreizung ausgelösten Kammerautomatie „die Frequenz der Kammerschläge rapide zu sinken begann“.

Die Ausführungen von Rothberger und Winterberg leiden an einer gewissen Unklarheit dadurch, dass die beiden Autoren, wenn sie von einer Hemmungswirkung sprechen, nicht immer die nämliche Erscheinung meinen.

Hofmann und Holzinger verstehen, wie aus der Darstellung dieser Autoren klar hervorgeht, unter Hemmung die Verlängerung der ersten, nach der Extrasystole auftretenden Periode (Extraperiode), gegebenenfalls auch der dieser folgenden Perioden gegenüber der Länge der Normalperioden, die der Extrasystole vorangehen.

Rothberger und Winterberg gebrauchen nun den Ausdruck „Hemmungswirkung“ nicht immer in dem Sinne von Hofmann und Holzinger; so sagen sie z. B. auf S. 426:

„Während die Hemmungswirkung der Extrasystolen auf die durch Acceleransreizung provocirten atrioventriculären Schläge . . . regelmässig nachgewiesen werden kann, fehlt sie ebenso constant bei der nach Strophanthinvergiftung spontan entstandenen Kammerautomatie. Wenigstens sieht man (Tab. III und IV) . . . niemals eine Verlangsamung auch nur des ersten postextrasystolischen Schlages.“

Betrachtet man die Tab. III und IV, so erkennt man, wie dies ja übrigens schon zweifellos aus dem letzten Satze des eben citirten Absatzes der Mittheilung von Rothberger und Winterberg hervorgeht, dass an dieser Stelle die Autoren unter Hemmungswirkung lediglich eine Verlängerung der der Extraperiode folgenden Normalperioden, nicht aber auch eine Verlängerung der Extraperiode selbst verstehen, denn Tabelle III und IV bieten genügend Beispiele für Verlängerungen der Extraperioden.

Auf derselben Seite in dem dem eben citirten Absatz vorangehenden Absatz schreiben die beiden Autoren jedoch bei Besprechung der Fig. 9 ihrer Arbeit:

1) l. c.



„In Fig. 9 und in den correspondirenden, schon in die Zeit der rascher abklingenden Acceleranswirkung fallenden Experimenten der Tabellen I und II bedingt die Hemmungswirkung stark vorzeitig vorübergehender Extrasystolen nicht nur annähernde (Fig. 9) oder vollständige Scheincompensation, sondern überdies bleibende, in Fig. 9 allerdings noch theilweise rückbildungsfähige Frequenzabnahme."

Wenn die Autoren die annähernde Scheincompensation in Fig. 9 als Folge einer Hemmungswirkung darstellen, so können sie doch hier nur die Verlängerung der Extraperiode als Hemmungswirkung bezeichnen, obwohl sie gleich im folgenden Absatz, wie wir soeben gezeigt haben, die Verlängerung der Extraperiode nicht als Hemmungswirkung bezeichnen.

Noch in einem anderen Sinne erscheint das Wort „Hemmungswirkung" von den beiden Autoren gleich auf der nächsten Seite ihrer Mittheilung (S. 427) verwendet bei Besprechung der Fig. 16e: In dieser Figur sieht man zwei Bigemini der automatisch schlagenden Kammern, deren Zeitwerth um ein kleines Zeittheilchen (0,01") grösser ist als das Zweifache der vorangehenden Normalperiode, und deren Extraperiode deutlich verlängert ist; nach dem zweiten Bigeminus tritt eine geringfügige aber persistirende Verlängerung der postextrasystolischen Systole ein. Hier sprechen nun Rothberger und Winterberg von einer „immerhin schon angedeuteten Hemmungswirkung", die sie ausser „durch die persistirende Verlängerung der postextrasystolischen Systole" durch die Verlängerung des Zeitwerthes des Bigeminus gegenüber dem Zeitwerth der doppelten Normalperiode begründen.

Auf die soeben erwähnte Ausdrucksweise von Rothberger und Winterberg soll hier nicht weiter eingegangen werden, da sie offenbar durch die Vorstellung, die die genannten Autoren über das Zustandekommen einer compensatorischen Pause an automatisch thätigen Herzabschnitten haben, bedingt ist, und diese Vorstellung uns noch später beschäftigen wird.

Die Verlängerung der Postextraperiode und ihre Beziehung zur Länge der Extraperiode.

Aus der Beschreibung, die Cushny und Matthews sowie Hering von der Verlängerung der Postextraperiode und der ihr folgenden Perioden des Vorhofes des Säugethierherzens nach Hohlvenen- und Vorhofextrasystolen gegeben haben, geht hervor, dass die Autoren die in Rede stehende Erscheinung im Gefolge einer nicht compensatorischen Verlängerung einer Extraperiode beobachtet haben, welch letztere jedoch nicht immer die erwähnte Verlängerung der Postextraperiode und der ihr folgenden Perioden nach sich zog.

Dieses Verhalten wurde auch von F. B. Hofmann und Holzinger an der vom Sinus unabhängig schlagenden Kammer des Froschherzens nach ventriculären Extrasystolen beobachtet.

Rothberger und Winterberg[1]) bringen Beobachtungen, aus denen

1) l. c.



hervorgeht, dass nicht nur nach verkürzten, sondern auch nach compensatorischen Pausen an automatisch thätigen Herzabschnitten eine Verlängerung der Postextraperiode auftreten kann; ihre Feststellungen beziehen sich auf atrioventriculäre oder ventriculäre Automatie des Hundeherzens.

Dass an automatisch thätigen Herzabschnitten die Verlängerung der Postextraperiode nicht immer mit einer Verlängerung der vorhergehenden Hand in Hand geht, ergiebt sich aus Beobachtungen von F. B. Hofmann und Jul. Holzinger am isolirten Schildkröten- und Hundeventrikel, die das Vorhandensein einer Verlängerung der Postextraperiode ohne gleichzeitige Verlängerung der Extraperiode erweisen. In dem bei der Schildkröte beobachteten Falle beschreibt Hofmann eine Verkürzung der Extraperiode, einhergehend mit einer Verlängerung der Postextraperiode.

Ebenso beschreibt Cushny am automatisch schlagenden Säugethierventrikel als gewöhnliches Verhalten, dass „an extrasystole is not followed by a pause, but in some cases the next spontaneous contraction may be delayed".

Was das Verhalten des automatisch thätigen Säugethierventrikels unter dem Einfluss mehr oder minder lang andauernder frequenter Reizung betrifft, so beschreibt Erlanger und Hirschfelder zwei Typen: „the longest ventricular cycle may be the first following the cessation of stimulation, or the ventricular cycles may increase in length through a few contractions."

Aus den Cushny'schen Untersuchungen geht hervor, dass im Allgemeinen nach frequenten Reizungen automatisch thätiger Säugethierventrikel unter verschiedenen Bedingungen sich die Länge der unmittelbar nach der frequenten Reizung auftretenden Pause gleichsinnig ändert mit dem Grade der Frequenzherabsetzung der nächstfolgenden Kammerschläge.

Bemerkungen über das Wesen des der Verlängerung der Extraperiode und der ihr folgenden Perioden zu Grunde liegenden Processes.

Es ist nahe liegend, die Verlängerung der Extraperiode sowie die Verlängerung der ihr folgenden Perioden an automatisch thätigen Herzabschnitten auf die gleiche Ursache zurückzuführen.

Man wird hierzu um so mehr veranlasst, als, wie wir soeben gesehen haben, Befunde vorliegen, dass nach frequenten Reizungen die Länge der Extraperiode und der Grad der durch die Länge der ihr folgenden Perioden gegebenen Frequenzherabsetzung sich häufig gleichsinnig ändern.

Dass unter Umständen die Verlängerung der Postextraperiode mit keiner Verlängerung der Extraperiode einhergeht, schliesst die Annahme einer gleichen Ursache für beide Erscheinungen nicht aus.

Hofmann und Holzinger meinen, dass in solchen Fällen „die Hemmungswirkung der Extrasystole so gering ist, dass sie durch andere gleichzeitig einwirkende Einflüsse auf das Herz verdeckt werden kann."

Es erscheint nothwendig, bei weiteren Untersuchungen über diesen Punkt auf Aenderungen im Ausgangspunkt der Postextrasystole zu achten. Wie wir schon erwähnt haben, hat Hering zeigen können, dass bei atrio-

ventriculärer Automatie nach Extrasystolen unter Umständen ein Umschlag in die nomotope Automatie erfolgen kann.

Rothberger und Winterberg haben am Hundeventrikel gezeigt, dass auch innerhalb eines Herzabschnittes nach Extrasystolen eine Aenderung des Ausgangspunktes der Automatie erfolgen kann.

Lewis[1]) beschreibt einen klinischen Fall, bei dem nach Vorhofextrasystolen die postextrasystolische Systole durch einen heterotopen Vorhofreiz ausgelöst wurde.

Es ist nun möglich, dass Verkürzungen der Extraperioden sowie die von Erlanger und Hirschfelder beschriebene allmähliche Zunahme der Periodenlänge der automatisch thätigen Kammer nach frequenter Reizung derselben etwas mit dem Wirksamwerden verschiedener Reizbildungsstellen in dem automatisch thätigen Herzabschnitt zu thun haben könnte.

Das Verhalten der Rhythmusänderung nach Extrasystolen an automatisch thätigen Herzabschnitten bot die erste Grundlage zur Aufstellung einer Theorie über die Ursprungsreize, und es erscheint so verständlich, dass die Frage, wie wir uns die Genese der Verlängerung der Extraperiode und der ihr folgenden Perioden vorzustellen haben, eng verknüpft ist mit der Frage, wie wir uns überhaupt den Vorgang der Entstehung des Herzrhythmus vorstellen.

Es bleibt uns erspart, an dieser Stelle einen kritischen Ueberblick über den Stand dieser letzteren Frage zu geben, da H. E. Hering zu derselben im Laufe der letzten Jahre wiederholt Stellung genommen hat, zuletzt in einer soeben erschienenen Mittheilung[2]).

In dieser Mittheilung macht H. E. Hering darauf aufmerksam, dass nur die Extrasystolen auf dem Wege des Leitungsreizes die nomotope Reizbildung beeinflussen können, und entwickelt die Vorstellung, dass die Ursprungsreize, die sich unabhängig von der Reactionsfähigkeit bilden, sich rhythmisch entwickeln.

Geht man von der eben erwähnten Herztheorie Hering's aus, so wird man die Ursache der nach einer Extrasystole auftretenden Rhythmusstörung nur in einer Störung der Reizbildung suchen.

Im Folgenden soll gezeigt werden, dass wir bisher keinen Anhaltspunkt haben, die erwähnten Rhythmusstörungen durch Aenderungen der Reactionsfähigkeit zu verstehen, was gleichzeitig eine Stütze für die Theorie Hering's ist.

Es liegen Befunde von Trendelenburg an der Froschherzspitze vor, nach denen unter besonderen Bedingungen „eine relative Verlängerung der Refractärphase an der Extrasystole auftreten kann“[3]).

---

1) Lewis, Observations upon disorders of the hearts action. Heart. 1912. Vol. III. S. 279.

2) H. E. Hering, Zur Theorie der natürlichen Reizbildung im Herzen und ihrer Beziehung zur Reactionsfähigkeit. Pflüger's Arch. 1912. Bd. 148.

3) W. Trendelenburg, Beziehungen zwischen Extrasystole und compensatorischer Pause am Herzen. Rubner's Arch. Jahrg. 1910. S. 148.

Doch lehren die Untersuchungen Cushny's über das Verhalten der Erregbarkeit während der nach frequenter Reizung an der automatisch thätigen Säugethierkammer auftretenden Pausen, dass für das Zustandekommen dieser Pause eine Herabsetzung der Erregbarkeit nicht verantwortlich gemacht werden kann, dieses Moment also gerade in ausgesprochenen Fällen von Hemmungswirkung nicht vorhanden ist.

Man darf selbstverständlich nicht übersehen, dass mit dem Nachweis eines Fehlens einer Herabsetzung der Erregbarkeit für den Einzelinductionsschlag noch nicht der Nachweis eines solchen für den natürlichen Reiz erbracht ist, da, wie H. E. Hering[1]) gezeigt, sich die Reactionsfähigkeit für den künstlichen und natürlichen Reiz nicht gleichsinnig zu ändern braucht.

Rothberger und Winterberg äussern sich zur Frage der Störung der Reactionsfähigkeit durch eine Extrasystole folgendermaassen:

„Legt man sich die Frage vor, ob durch die Extrasystole die Reizbildung oder nur die Reactionsfähigkeit des Herzens beeinträchtigt wird, so lässt sich einwandfrei nur eine Herabsetzung der Reactionsfähigkeit nachweisen. Denn wir haben Hemmungswirkungen in Form verlängerter postextrasystolischer Perioden auch nach echten compensatorischen Pausen gesehen. Da in diesen Fällen der Reizbildungspunkt von der Extraerregung überhaupt nicht getroffen wird, so kann es sich nur um eine Schädigung der Reactionsfähigkeit handeln."

Hierzu möchte ich bemerken, dass ich darauf hin unser grosses Material über die durch Extrasystolen an automatisch thätigen Abschnitten des Säugethierherzens bedingten Rhythmusänderungen durchgesehen habe, und in keinem Falle, in dem sich das Unbeeinflusstbleiben des Reizbildungspunktes von der Extraerregung nachweisen liess, eine einwandfreie Verlängerung der Postextraperiode gesehen habe.

In manchen Fällen hatte es allerdings den Anschein, als ob eine solche vorliege; doch man konnte sich in solchen Fällen immer überzeugen, dass derartige Verlängerungen der Perioden auch unabhängig von einer Extrasystole zu Stände kamen.

Rothberger und Winterberg verweisen leider an der citirten Stelle auf keine Figur ihrer Mittheilung, und ich finde in derselben auch kein Beispiel, aus dem hervorgehen würde, dass in Fällen, in denen der Reizbildungspunkt von der Erregung nicht getroffen wird, eine Verlängerung der Postextraperiode vorhanden ist."

In allen Figuren ihrer Mittheilung, in denen eine Verlängerung der Postextraperiode nach einer compensatorischen Pause bei atrioventriculärer Automatie zu sehen ist, ist die Extrasystole nicht auf jenen Herzabschnitt, an dem sie applicirt wurde, beschränkt geblieben, sondern die Extraerregung ist vom Vorhof auf die Kammer, oder von der Kammer auf den Vorhof übergegangen.

Nun erwähnen Rothberger und Winterberg bei Besprechung eines Falles von compensatorischer Pause bei atrioventriculärer Automatie

1) H. E. Hering, Ueber die Unabhängigkeit der Reizbildung und der Reactionsfähigkeit des Herzens. Pflüger's Arch. 1912. Bd. 143. S. 370.



nach einer retrograden ventriculären Extrasystole (S. 398 ihrer Mittheilung), sie seien zu der Erkenntniss gekommen, „dass die wirkliche Ursache dieses im ersten Moment überraschenden Phänomens in der von Hofnann und Holzinger beschriebenen Hemmungswirkung der Extrasystolen auf die spontane Rhythmik gelegen ist.“

Die Autoren vertreten also selbst die Meinung, dass eine compensatorische Pause bei atrioventriculärer Automatie nicht immer dadurch bedingt sein muss, dass die Reizbildungsstelle von der Extraerregung nicht getroffen wird, sondern dass bei Vorhandensein einer Beeinflussung der Reizbildungsstelle die Verlängerung der Extraperiode genau soviel gelegentlich betragen kann, wie die Verkürzung der ihr vorangehenden Periode gegenüber der Länge einer Normalperiode.

Dies soll doch wohl auch in dem auf S. 425 ausgesprochenen Satze zum Ausdruck kommen:

„Auf diese Weise kann ohne Berücksichtigung der Vorgänge in beiden Herzabtheilungen sehr leicht eine echte compensatorische Pause namentlich dann vorgetäuscht werden, wenn schon die nächste Spontanerregung wieder normale Periodenlängen besitzt.“

Während wir zur Beurtheilung der Frage, ob in einem bestimmten Falle von compensatorischer Pause bei atrioventriculärer Automatie eine Beeinflussung der atrioventriculären Reizbildungsstelle stattgefunden hat, in dem Verhalten des Rhythmus des nicht unmittelbar gereizten Herzabschnittes (des Vorhofes bei ventriculären, der Kammer bei atrioventriculären Extrasystolen) einen werthvollen Anhaltspunkt haben, so fehlt uns dieser selbstverständlich in Fällen von compensatorischer Pause bei Kammerautomatie.

Da wir nun gesehen haben, dass wir aus dem Vorkommen einer compensatorischen Pause an einem automatisch thätigen Herzabschnitt nicht unbedingt den Schluss ziehen können, dass durch die Extraerregung die Reizbildungsstelle nicht beinflusst wurde, so müssen wir uns nach einem anderen Criterium umsehen[1]).

Ein solches Criterium wäre das Vorhandensein eingeschobener Extrasystolen. Es würde jedoch, um einen Anhaltspunkt dafür, dass die Reizbildungsstelle von der Extraerregung nicht beeinflusst wird, zu gewinnen, genügen, wenn während einer ein Vielfaches der Normalperiode der automatisch thätigen Kammer betragenden Pause im Auftreten der automatischen Kammerschläge Extrasystolen der Art auftreten würden dass die der letzten Extrasystole folgende Periode deutlich verkürzt ist gegenüber der Länge der Normalperiode der automatisch thätigen Kammer, vorausgesetzt, dass die Kammer in diesem speciellen Falle sonst keine Neigung zum Auftreten verkürzter Extraperioden zeigt.

---

1) Es erscheint uns unverständlich, wie Rothberger und Winterberg im Hinblick auf ihre Ausführungen auf S. 398 auf S. 418 sagen können, es gehe aus dem Umstand, dass „bei bestehender Kammerautomatie auch vom Vorhof ausgehende Extrasystolen von einer vollständigen compensatorischen Pause gefolgt sein können“, hervor, „dass diese Extrasystolen zum Unterschiede von jenen bei atrioventriculärer Automatie den Ursprungsort der automatischen Herzreize auf ihrem Wege zu den Kammern nicht passiren müssen“.



Aus diesen Umständen muss man wohl schliessen, dass wenigstens die letzte Extrasystole die Reizbildungsstelle bezw. die automatischen Kammerschläge nicht beeinflusst hat, denn sonst könnte sich der automatische Reiz an dieser Stelle nicht in so kurzer Zeit nach der Extrasystole wieder geltend machen.

Dieser Schluss würde in Verbindung mit dem Umstande, dass die Länge der zwischen zwei automatischen Kammerschlägen gelegenen Strecke einem Vielfachen der Normalperiode der automatisch schlagenden Kammer entspräche, darauf hinweisen, dass der Reizbildungsvorgang auch durch die übrigen Extrasystolen unbeeinflusst geblieben ist.

Rothberger und Winterberg haben derartige Ueberlegungen nicht angestellt; doch findet sich in Fig. 12, vielleicht auch in Fig. 14 ihrer Mittheilung ein Verhalten der automatischen Kammerschläge und der Kammerextrasystolen, das wenigstens annähernd dem eben postulirten Verhalten gleicht, aus dem man einen Anhaltspunkt für das Unbeeinflusstsein der Reizbildungsstelle der Kammer durch Extraerregungen derselben schliessen kann.

Nun ist gerade in diesen Figuren eine Verlängerung der Postextraperiode nicht ausgesprochen, und lässt sich auch nicht aus jenen Angaben der Tabellen III und IV von Rothberger und Winterberg entnehmen, die sich auf eine Verkürzung der letzten Extraperiode bei vollständig oder nahezu compensirender Pause beziehen.

Ich möchte an dieser Stelle nicht weiter darauf eingehen, welche Anhaltspunkte bezüglich des Verhältnisses der Kammerextrasystole zur automatischen Reizbildung in der Kammer jene Fälle ergeben, wo an der automatisch thätigen Kammer eine Reihe von Extrasystolen, auf deren letzte eine verkürzte Extraperiode folgt, auftreten, jedoch die Pause zwischen den beiden automatischen Kammerschlägen, innerhalb welcher die Extrasystolen erscheinen, nicht den Werth eines Vielfachen einer Normalperiode der automatisch thätigen Kammer beträgt.

Ich will nur darauf aufmerksam machen, dass aus den hierher gehörigen Angaben in den Tabellen III und IV von Rothberger und Winterberg auch für diese Fälle sich keine Verlängerung der Postextraperiode nachweisen lässt[1]).

Wir können demnach bisher das Auftreten von „Hemmungswirkungen in Form verlängerter postextrasystolischer Perioden“ in Fällen, in denen „der Reizbildungspunkt von der Extraerregung überhaupt nicht getroffen wird“, noch nicht für erwiesen ansehen.

Wir neigen eher im Hinblick auf die Thatsache, dass wir in letzteren Fällen noch niemals eine Verlängerung der Postextraperiode gesehen haben, der Anschauung zu, dass das Auftreten einer Verlängerung der Postextraperiode nach compensatorischen Pausen an automatisch thätigen

1) Der Umstand, dass bei der Versuchsanordnung von Rothberger und Winterberg durch einen Einzelinductionsschlag häufig mehrere Extrasystolen ausgelöst wurden, macht diese Versuche zur Entscheidung der hier angeschnittenen Fragen wenig geeignet, da sich die Wirkung derartig starker Ströme auf das Herz vorläufig unserer näheren Einsicht entzieht.



Herzabschnitten darauf hinweist, dass während dieser compensatorischen Pause eine Beeinflussung der Reizbildungsstelle stattgefunden hat und in Folge einer Hemmungswirkung auf die Reizbildung die Extraperiode gerade um so viel verlängert als die ihr vorangehende Normalperiode verkürzt ist[1]).

So möchten wir auch bei Analyse der Fig. 15e von Rothberger und Winterberg annehmen, dass die beiden etwas übercompensirenden Pausen an der Kammer dadurch zu Stande gekommen sind, dass die Extrasystolen die Reizbildungsstelle der Kammern beeinflusst haben und eine starke Hemmungswirkung hervorgerufen haben, die sich vor allem in einer Verlängerung der Extraperiode um 0,05 Secunden gegenüber der Normalperiode äussert.

Rothberger und Winterberg sprechen hier jedoch nur von einer eben angedeuteten Hemmungswirkung, was offenbar dadurch bedingt ist, das sie in Fig. 15e ein Unbeeinflusstbleiben der Reizbildungsstelle der Kammer annehmen und sich vorstellen, dass die Rhythmusstörungen unabhängig von einer Reizbildungsstörung durch Aenderungen in der Reactionsfähigkeit zu Stande kommen.

Wie man sich eine Hemmungswirkung der Extrasystole auf die Schlagfolge eines automatisch thätigen Herzabschnittes unabhängig von einer Beeinflussung der Reizbildung lediglich durch die Reactionsfähigkeit denken soll, setzen Rothberger und Winterberg nicht auseinander.

Cushny und Matthews haben darauf hingewiesen, dass man die nicht compensatorische Verlängerung der Vorhofextraperiode nach Vorhofextrasystolen dadurch vielleicht erklären könne, dass „the contraction wave passes from the auricle to the great veins and there sets up a forced contraction, wich returning to the auricle causes the premature systole".

In ähnlicher Weise erklärt auch Wenckebach[2]) die nicht compensatorische Verlängerung der Vorhofextraperiode des Säugethierherzens nach Vorhofextrasystolen und meint, durch den Umstand, dass „je früher man in der erregbaren Phase der Vorkammer reizt, desto träger der Reiz durch die Muskelsubstanz weiter geleitet werden wird", auch verständlich wird, „dass die Pause nach der Vorkammerextrasystole länger ist, je nachdem der Reizmoment früher in die erregbare Phase der Vorkammer fällt und schneller auf die vorangehende Systole folgt".

Diese Erklärungsmöglichkeit der Verlängerung der Extraperiode ist selbstverständlich nur in solchen Fällen zulässig, wo, wie beim Vorhof

1) Ein ähnlicher Gedanke soll wohl in dem mir nicht ganz verständlichen Passus der Mittheilung von Rothberger und Winterberg auf S. 425 zum Ausdruck kommen:

„Bei geringer Vorzeitigkeit der Extrasystolen und bei Erscheinen einer echten compensatorischen Pause kann sie ganz fehlen oder durch die Pause vollständig verschleiert werden, was sich natürlich objectiv nicht feststellen lässt, sobald die erste postextrasystolische Systole schon wieder die normale Periodendauer besitzt. Ist letztere aber verlängert, so kann man wohl mit Recht annehmen, dass die Hemmungswirkung an der Pause einen gewissen, wenn auch nicht abgrenzbaren Antheil hat."

2) K. T. Wenckebach, Ueber die Dauer der compensatorischen Pause nach Reizung der Vorkammer des Säugethierherzens. Engelmann's Arch. 1903. S. 57.



des Säugethierherzens, die Stelle, die gereizt und verzeichnet wird, sich in einer gewissen Entfernung von der Stelle der Reizbildung befindet.

Cushny selbst hat in seiner letzten Mittheilung darauf aufmerksam gemacht, dass seine früher geäusserte Anschauung in vielen Fällen wegen der allzu grossen Länge der Extraperiode nur dann haltbar erscheint, „if the impulse from the auricle not only discharges the pacemaker, but also in certain conditions depresses it".

Für das Verhalten der unabhängig vom Sinus schlagenden Froschkammern nach ventriculären Extrasystolen hat Hofmann und Holzinger gezeigt, dass die Verzögerung der nachfolgenden Ventrikelsystole „nicht etwa bloss auf einer Aenderung der Ueberleitungszeit der Erregung beruht".

Aus den vorstehenden Ausführungen geht wohl zur Genüge hervor, dass wir das wesentliche Moment für die Verlängerung der Extraperiode und der ihr folgenden Perioden nicht in Aenderungen der Reactionsfähigkeit zu sehen haben, was auch mit den im Beginn dieses Abschnittes erwähnten theoretischen Erwägungen übereinstimmt.

Wir werden als Ursache der Verlängerung eine Störung der Reizbildun gannehmen müssen, die darin bestehen kann, dass der Reizbildungsprocess, wenn er durch eine vorzeitige Systole vernichtet wurde, in diesen Fällen langsamer vor sich geht oder später beginnt.

Auf nähere Vorstellungen über diesen Vorgang wollen wir uns nicht einlassen. Cushny meint, dass man es mit einem Ermüdungsphänomen zu thun habe.

Die Vorstellung, dass innerhalb eines Herzabschnittes Stellen, an denen sich Ursprungsreize bilden können, unter Umständen nicht bei jeder Systole vom Leitungsreiz zur Contraction angeregt werden müssen, hat schon H. E. Hering 1911 in seiner Mittheilung „Zur Analyse der paroxysmalen Tachykardie"[1]) sehr genau discutirt.

In einer gewissen Hinsicht gehört noch die Besprechung der von Cushny und Matthews sowie Wenckebach geäusserten Ansichten über die Genese einer compensatorischen Pause im Vorhof der Warmblüter nach Vorhofextrasystolen hierher.

Denn beim Säugethier und Menschen stellt der Vorhof mit den Hohlvenen einen einheitlichen Herzabschnitt dar.

Cushny begnügt sich mit der Aeusserung: „The explanation of the compensatory pause of the auricle seems to be the same as that of the ventricle, the first stimulus from the veins reaches the auricle in a refractory period and it there fore remains quiescent until the next arrives".

Wenckebach[2]) entwickelt die Vorstellung, dass die compensatorische Pause des Vorhofes käme so zustande, dass eine durch einen spät in der erregbaren Phase des Vorhofes gesetzten Reiz ausgelöste Erregung die Vena cava nicht erreicht, „bevor an diesem Orte der physiologische Reiz wirksam geworden ist".

Diese Vorstellung trifft für manche Fälle von compensatorischer Pause des Vorhofes gewiss zu, doch wohl nicht für alle, da man auch

1) Münch. med. Wochenschr. 1911. No. 37.

2) l. c.

bei vorzeitigeren Extrasystolen gelegentlich eine compensatorische Pause sieht und hier nicht gut eine so lange Leitungszeit der Erregung nach der Vena cava annehmen kann.

In diesen Fällen muss man entweder annehmen, dass aus irgend einer Ursache die vorzeitige Erregung nicht die Reizbildungsstelle an den Hohlvenen ergriffen hat, und es können hier die in der zuletzt citirten Arbeit von Hering auseinandergesetzten Erwägungen Platz greifen oder man muss auch hier die Hemmungswirkung der Extrasystole zur Erklärung heranziehen.

Zusammenfassung.

Es werden klinische Beobachtungen über das Vorkommen einer Verlängerung der Vorhofpostextraperiode nach supraventriculären Extrasystolen mitgetheilt.

Im Anschluss daran wird nach kritischer Besprechung der vorliegenden experimentellen Befunde über die nach Extrasystolen an anatomisch thätigen Herzabschnitten zu beobachtenden frequenzhemmenden Effecte auseinandergesetzt, dass sich letzter nicht durch Störungen der Reactionsfähigkeit erklären lassen, sondern wohl auf Störungen der Reizbildung zurückzuführen sind.

II.

Aus dem Kgl. medicinisch-poliklinischen Institut der Universität Berlin
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Goldscheider).

Die Giftigkeit des Methyl- und Aethylalkohols.

Von

Prof. Dr. **Alexander Langgaard.**

Bekanntlich steigert sich die Wirkung bei den einatomigen Alkoholen mit der Zunahme der Kohlenstoffatome, d. h. der Propylalkohol wirkt stärker als der Aethylalkohol, der Butylalkohol stärker als der Propylalkohol, der Amylalkohol stärker als der Butylalkohol. Eine Ausnahme soll allein der Methylalkohol machen, welcher giftiger sein soll als der Aethylalkohol. Wie unzureichend aber unsere Kenntnisse über die Giftigkeit des Methylalkohols waren, haben die Verhandlungen im Process Scharmach gezeigt.

Ich habe seit Januar eine grössere Anzahl ausgedehnter vergleichender Versuche über die Giftigkeit des Methyl- und Aethylalkohols gemacht, deren Resultate ich kurz in No. 36 der Berliner klin. Wochenschrift mitgetheilt habe. Nun will ich in Folgendem über die Ergebnisse meiner Untersuchungen ausführlich berichten.

Ich habe ausschliesslich Kaninchen benutzt und zunächst mit kleinen Dosen (3 ccm pro Kilo Thier) begonnen, die täglich bis zum Eintritt des Todes gegeben wurden. Ich habe dann die Dosen gesteigert auf 5, 6 und 8 ccm pro Kilo und habe schliesslich, um wirklich die einmalige letale Dosis festzustellen, Dosen von 10, 12 und 14 ccm gegeben.

Als Methylalkohol kam der käufliche acetonfreie zur Anwendung, der, mit der gleichen Menge Wasser verdünnt, den Thieren in den Magen gegeben wurde. Ebenso wurde natürlich auch der Aethylalkohol gegeben.

In Folgendem gebe ich die Versuchsprotokolle wieder. Ich will hier gleich vorweg bemerken, dass ich die Protokolle der Versuche mit den grossen Dosen 10 und 12 ccm nicht in ihrem ganzen Umfange wiedergebe. Erstens, weil sie zu lang sind, sie erstrecken sich: Versuch 1 vom 2. 7. bis 27. 7., Versuch 2 vom 5. 7. bis 27. 7., Versuch 3 vom 8. 7. bis 27. 7., Versuch 4 vom 10. 7. bis 27. 7., Versuch 5 vom 15. 7. bis 27. 7., und zweitens, weil in dem weiteren Verlauf der Versuche keine Veränderungen in dem Zustande der Thiere eintraten.



Methylalkohol acetonfrei, 3 ccm pro Kilo.

15. 3. 1912. Kaninchen, 1900 g.

11 h 15. Erhält **5,7** ccm.
11 h 40. Reflexerregbarkeit gesteigert. Unruhe.
11 h 43. Hüpft umher.
11 h 45. Legt sich auf den Bauch.
11 h 46. Richtet sich wieder auf.
11 h 50. Sehr unruhig.
11 h 55. Hat sich auf den Bauch gelegt. Resp. **87**. Puls **240**.
12 h 00. Richtet sich auf. Sehr erregt. Ohrgefässe stark erweitert.
12 h 30. Legt sich auf den Bauch. Sehr benommen. Resp. **64**. Puls **240**.
12 h 32. In den Schwanz gekniffen, springt es sofort auf.
12 h 35. Hüpft umher. Sehr erregt.
12 h 38. Will sich an der Wand aufrichten, fällt aber dabei um.
12 h 45. Puls **256**.
12 h 50. Sitzt aufrecht. Reflexerregbarkeit gesteigert.
12 h 55. Leicht benommen.
1 h 00. Sitzt hockend, sehr benommen.
1 h 05. Richtet sich auf und hüpft fort.
1 h 10. Sehr unruhig.
1 h 15. Wird in den Käfig gesetzt.

16. 3. 1912. 1900 g.

11 h 00. Sehr erregt. Erhält **5,7** ccm.
11 h 10. Hat sich auf den Bauch gelegt. Resp. **116**. Kussmaul.
11 h 15. Hat sich aufgerichtet.
11 h 18. Legt sich wieder nieder.
11 h 30. Hat sich aufgerichtet.
11 h 32. Puls **257**.
11 h 34. Legt sich auf den Bauch.
11 h 36. Richtet sich wieder auf und hüpft.
12 h 00. Legt sich wieder auf den Bauch.
12 h 20. Richtet sich plötzlich auf und hüpft.
12 h 25. Sitzt, leicht benommen.
12 h 32. Resp. **47**.
12 h 40. Hüpft umher.
12 h 43. Legt sich wieder auf den Bauch.
1 h 20. Liegt auf dem Bauche. Resp. **54**.
1 h 28. Richtet sich auf.
1 h 30. Sitzt, Vorderkörper hoch aufgerichtet.

18. 3. 1912. 1900 g.

11 h 05. Sitzt, Vorderkörper aufgerichtet. Reflexerregbarkeit gesteigert.
11 h 15. Legt sich auf den Bauch. Resp. **66**.
11 h 20. Ganz benommen. Puls **260**.
11 h 40. Erhält **5,7** ccm.
11 h 50. Legt sich auf den Bauch.
12 h 00. Richtet sich auf.
12 h 10. Hat sich wieder gelegt. Sehr müde.
12 h 20. Hat sich wieder aufgerichtet.
12 h 30. Hat sich wieder gelegt.
12 h 40. Richtet sich wieder auf. Puls **260**. Resp. **44**.
12 h 45. Legt sich wieder auf den Bauch.
1 h 15. Wird in den Käfig gelegt.

19. 3. 1912. 1800 g.

11 h 00. Sitzt ruhig.
11 h 05. Legt sich auf den Bauch.
11 h 10. Richtet sich auf.
11 h 13. Puls **240**. Resp. **64**.
11 h 20. Sitzt ruhig.
11 h 30. Erhält **5,4** ccm.
11 h 42. Liegt auf dem Bauche. Ohrgefässe stark erweitert. Resp. **64**, regelmässig tief.
12 h 20. Liegt auf dem Bauche. Benommen.
12 h 22. Resp. **50**, regelmässig.
12 h 30. Puls **260**.
12 h 38. Richtet sich plötzlich auf.
12 h 55. Hüpft umher.
1 h 00. Fällt um, liegt auf der Seite.
1 h 15. Richtet sich wieder auf.

20. 3. 1912. 1800 g.

11 h 10. Sitzt ruhig. Ohrgefässe stark erweitert.
11 h 12. Legt sich plötzlich.
11 h 20. Puls **250**. Resp. **74**.
11 h 30. Erhält **5,4** ccm.
11 h 35. Hat sich gelegt.
11 h 37. Resp. **116**.
11 h 42. Richtet sich auf.
11 h 44. Reflexerregbarkeit gesteigert. Resp. **58**.
12 h 10. Nachdem das Thier sich wiederholt gelegt und wieder aufgerichtet hat, liegt es sehr müde auf dem Bauche.
12 h 25. Resp. **43**.
12 h 30. Richtet sich auf und hüpft umher.
12 h 40. Hat sich wieder auf den Bauch gelegt.
12 h 55. Sitzt aufrecht. Puls **272**.
1 h 10. Legt sich auf den Bauch. Resp. **54**.
1 h 30. Wird in den Käfig gelegt.



21. 3. 1912. 1800 g.

11 h 05. Sitzt ruhig. Ohrgefässe stark erweitert.
11 h 10. Puls **240**. Resp. **45**.
11 h 25. Erhält **5,4** ccm.
11 h 30. Hat sich auf den Bauch gelegt.
11 h 35. Reflexerregbarkeit erhöht.
12 h 00. Resp. **32**.
12 h 05. Richtet sich plötzlich auf.
12 h 15. Sitzt sehr benommen.
12 h 30. Hüpft umher. Ohrgefässe stark erweitert.
12 h 40. Sehr unruhig. Reflexerregbarkeit erhöht.
1 h 00. Hüpft fortwährend umher.
1 h 15. Sitzt ruhig.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

22. 3. 1912. 1800 g.

11 h 10. Sitzt aufrecht.
11 h 20. Legt sich auf den Bauch. Resp. **41**. Puls **260**.
11 h 40. Erhält **5,4** ccm.
11 h 50. Liegt auf dem Bauche, müde.
11 h 55. Puls **230**. Resp. **45**.
12 h 00. Hat sich aufgerichtet, legt sich aber gleich wieder nieder.
12 h 30. Richtet sich auf. Reagirt auf Zupfen der Spürhaare. Cornealreflex erhalten.
12 h 55. Hüpft umher.
1 h 20. Sitzt hockend müde.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

23. 3. 1912. 1700 g.

11 h 15. Sitzt aufrecht, Ohrgefässe erweitert. Resp. **58**.
11 h 20. Sehr unruhig, hüpft umher.
11 h 30. Erhält **5,1** ccm.
11 h 40. Hat bis jetzt ruhig gesessen, legt sich auf den Bauch.
11 h 45. Resp. **41**, regelmässig. Starke Peristaltik.
12 h 00. Hat sich aufgerichtet.
12 h 15. Unruhig, hüpft umher.
12 h 25. Sitzt vorne hoch aufgerichtet.
12 h 55. Hat bis jetzt ruhig gesessen. Hüpft umher.
1 h 25. Fortwährend umhergehüpft.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

25. 3. 1912. 1700 g.

12 h 30. Sitzt aufrecht. Ohrgefässe stark erweitert. Puls **240**. Resp. **44**.
12 h 40. Erhält **5,1** ccm.
12 h 55. Sitzt hockend, sehr benommen.
1 h 10 — Hüpft fortwährend bis
1 h 20 umher.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

26. 3. 1912. 1700 g.

11 h 05. Sitzt ruhig, leicht benommen.
11 h 10. Ohrgefässe stark erweitert. Resp. **37**.
11 h 25. Erhält **5,1** ccm.
11 h 30. Legt sich auf den Bauch. Sehr benommen.
11 h 35. Puls **246**. Resp. **39**.
11 h 40. Hat sich plötzlich aufgerichtet und hüpft davon.
11 h 45. Legt sich plötzlich wieder auf den Bauch.
12 h 00. Hüpft munter umher.
12 h 15. Sitzt hockend. Reflexerregbarkeit gesteigert.
12 h 22. Legt sich auf den Bauch.
12 h 24. Richtet sich wieder auf. Puls **250**.
12 h 35. Hüpft umher.
12 h 40. Sehr unruhig. Hüpft fortwährend umher.
1 h 05. Legt sich auf den Bauch.
1 h 15. Wird in den Käfig gesetzt.

27. 3. 1912. 1800 g.

11 h 40. Puls **240**. Resp. **60**.
11 h 45. Erhält **5,4** ccm.
12 h 05. Legt sich plötzlich auf den Bauch.
12 h 35. Sitzt aufrecht. Ohrgefässe stark erweitert.
12 h 37. Hüpft umher.
12 h 55. Legt sich plötzlich auf den Bauch.
12 h 57. Puls **240**. Resp. **46**.
1 h 00. Hat sich wieder aufgerichtet.
1 h 05. Legt sich plötzlich wieder auf den Bauch.
1 h 17. Resp. **26**. Sehr benommen. Reagirt auf Zupfen der Spürhaare.
1 h 20. Sitzt hockend, ganz benommen.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

28. 3. 1912. 1800 g.

12 h 00. Unruhig, hüpft umher.
12 h 20. Erhält **5,4** ccm.
12 h 30. Sitzt aufrecht.
12 h 35. Legt sich auf den Bauch. Resp. **38**.
12 h 40. Richtet sich plötzlich auf und hüpft fort.
12 h 45. Ohrgefässe stark erweit. Puls **246**.
1 h 00. Sitzt zusammengekauert, benommen. Resp. **40**.
1 h 08. Richtet sich auf.
1 h 10. Sitzt aufrecht. Starke Kaubewegungen.
1 h 12. Hüpft umher.

29. 3. 1912. 1800 g.

11 h 00. Sitzt ruhig. Resp. **47**.
11 h 48. Erhält **5,4** ccm.
12 h 00. Sitzt aufrecht. Ohrgefässe stark erweitert.
12 h 15. Hat sich auf den Bauch gelegt. Kaubewegungen. Resp. **44**.
12 h 20. Liegt ganz benommen auf dem Bauche.

30. 3. 1912. 1700 g.

11 h 45. Erhält **5,1** ccm.
12 h 00. Sitzt benommen.
12 h 25. Hüpft umher.
12 h 30. Sehr unruhig.
12 h 35. Sitzt ruhig. Resp. **36**.
12 h 43. Sitzt ruhig, leicht benommen.

31. 3. 1912. 1700 g.

11 h 20. Sitzt aufrecht. Resp. **56**.
11 h 30. Erhält **5,1** cm.
11 h 40. Legt sich auf den Bauch.
11 h 45. Richtet sich wieder auf.
11 h 48. Liegt auf dem Bauche, sehr benommen.
12 h 30. Richtet sich auf und hüpft umher.
12 h 45. Legt sich auf den Bauch.
12 h 50. Versucht sich aufzurichten. Vorderpfoten gleiten aus.
1 h 00. Richtet sich auf.
1 h 05. Legt sich wieder auf den Bauch.
1 h 30. Wird in den Käfig gelegt.

1. 4. 1912. 1400 g.

11 h 05. Sitzt ruhig.
11 h 30. Sehr unruhig. Hüpft umher.
11 h 35. Erhält **4,2** ccm.
11 h 45. Liegt auf dem Bauche. Resp. **44**.
11 h 55. Sehr unruhig, hüpft umher.
12 h 00. Legt sich auf den Bauch.
12 h 10. Richtet sich plötzlich auf und hüpft umher bis
1 h 00. Legt sich auf den Bauch.
1 h 12. Richtet sich wieder auf und hüpft davon.
1 h 20. Liegt benommen auf dem Bauche. Resp. **45**.
1 h 30. Wird in den Käfig gelegt.

2. 4. 1912. 1400 g.

11 h 25. Sitzt ruhig. Resp. **43**.
11 h 35. Erhält **4,2** ccm.
11 h 50. Hat sich auf den Bauch gelegt.

3. 4. 1912. 1400 g.

11 h 30. Sehr matt.
11 h 35. Erhält **4,2** ccm.

4. 4. 1912. 1400 g.

12 h 40. Resp. **56**. Liegt auf dem Bauche. Starke Peristaltik.
12 h 45. Richtet sich auf und hüpft davon.
12 h 55. Erhält **4,2** ccm.
1 h 10. Hat sich gelegt. Hintertheil seitlich.
1 h 15. Richtet sich auf.
1 h 20. Legt sich wieder.
1 h 30. Richtet sich auf. Sehr wackelig.
1 h 40. Wird in den Käfig gesetzt.

5. 4. 1912. Todt im Käfig vorgefunden. 19 mal 3 ccm.

Aethylalkohol 3 ccm pro Kilo.

13. 4. 1912. Kaninchen 1500 g.

12 h 20. Erhält **4,5** ccm.
12 h 30. Grosse Unruhe.
12 h 40. Sitzt aufrecht.
1 h 00. Nachdem es fortwährend umhergehüpft ist, setzt es sich plötzlich hockend hin und sucht Stütze an der Wand.
1 h 05. Richtet sich plötzlich an der Wand hoch auf, fällt um, richtet sich aber gleich wieder auf.
1 h 12. Grosse Unruhe, hüpft fortwährend umher.

15. 4. 1912. 1500 g.

11 h 50. Sitzt ruhig.
11 h 55. Erhält **4,5** ccm.
12 h 00. Resp. **30**. Sehr unruhig. Hüpft fortwährend
1 h 25. umher,
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

16. 4. 1912. 1500 g.

11 h 50. Erhält **4,5** ccm.
11 h 55. Hat sich auf den Bauch gelegt.
12 h 00. Richtet sich auf.



17. 4. 1912. 1500 g.

12 h 00. Resp. **26**. Erhält **4,5** ccm.

18. 4. 1912. 1500 g.

1 h 10. Sitzt ruhig.
1 h 15. Erhält **4,5** ccm.
1 h 30. Sitzt hockend, ganz benommen.

19. 4. 1912. 1500 g.

11 h 20. Sitzt hockend. Etwas erregt.
11 h 25. Resp. **95**. Kussmaul.
11 h 40. Hüpft umher.
12 h 00. Erhält **4,5** ccm.
12 h 35. Resp. **51**. Ganz benommen.
12 h 40. Hüpft umher.
12 h 50. Legt sich auf den Bauch.
12 h 55. Richtet sich plötzlich auf und hüpft davon.
1 h 00. Sitzt ruhig. Resp. **57**.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

20. 4. 1912. 1450 g.

11 h 25. Sitzt ruhig.
11 h 30. Erhält **4,3** ccm.
11 h 35. Resp. **62**.
12 h 00. Unruhig, hüpft umher.
12 h 30. Sitzt benommen.
12 h 40. Hüpft umher.
12 h 50. Benommen.
1 h 00. In den Käfig gesetzt.

22. 4. 1912. 1450 g.

11 h 10. Hüpft umher.
11 h 25. Erhält **4,3** ccm.
11 h 50. Sitzt hockend.
12 h 15. Jagt plötzlich über den Tisch.
12 h 25. Sitzt hockend, ganz benommen.

23. 4. 1912. 1450 g.

11 h 40. Erhält **4,3** ccm.
12 h 10. Hat bis jetzt ruhig gesessen. Jagt plötzlich über den Tisch.
12 h 20. Hüpft umher.
12 h 40. Hüpft beständig bis
1 h 00. umher.
1 h 65. Wird in den Käfig gesetzt.

24. 4. 1912. 1450 g.

11 h 00. Sitzt ruhig.
11 h 05. Erhält **4,3** ccm.
11 h 25. Sitzt ganz benommen.
11 h 35. Sitzt ruhig, ganz benommen. Resp. **44**.
12 h 20. Jagt plötzlich über den Tisch.
12 h 30. Hüpft umher. Kaubewegungen.
12 h 40. Sitzt hockend, ganz benommen.
12 h 45. Richtet sich auf.
12 h 55. Hüpft umher.
1 h 00. Sehr unruhig.
1 h 10. Hüpft umher.
1 h 20. Wird in den Käfig gesetzt.

25. 4. 1912. 1400 g.

11 h 35. Sitzt ruhig. Resp. **67**.
11 h 42. Erhält **4,2** ccm.
12 h 00. Sitzt ruhig.
12 h 30. Sitzt hockend.
12 h 40. Hüpft davon.
12 h 50. Sitzt ruhig.
1 h 00. Hüpft umher.
1 h 05. Sitzt hockend, benommen.
1 h 20. Hüpft umher.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

26. 4. 1912. 1400 g.

11 h 20. Sitzt ruhig.
11 h 30. Erhält **4,2** ccm.
11 h 50. Hüpft umher.

27. 4. 1912. 1400 g.

11 h 35. Erhält **4,2** ccm.
11 h 45. Sitzt ruhig.
11 h 55. Hüpft umher.
12 h 05. Sitzt ganz benommen. Resp. **58**.
12 h 10. Cornealreflex erhalten.
12 h 30. Sitzt hockend.
12 h 40. Hat sich aufgerichtet.
1 h 00. Sitzt hockend, ganz benommen.
1 h 20. Sitzt hockend, ganz benommen.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

29. 4. 1912. 1300 g.

11 h 30. Erhält **3,9** ccm.
12 h 00. Sitzt ganz benommen.
12 h 10. Unruhig, hüpft umher.
12 h 25. Sehr unruhig, hüpft umher.
1 h 10. Während der ganzen Zeit unruhig umhergehüpft.
1 h 20. Sitzt ruhig.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.



30. 4. 1912. 1300 g.

11 h 20. Sitzt ruhig.
11 h 25. Resp. **62.**
11 h 38. Erhält **3,9** ccm.
11 h 50. Wird unruhig, hüpft umher.
11 h 55. Legt sich anf den Bauch. Sehr benommen.
12 h 15. Unruhe.
12 h 30. Hüpft umher
1 h 20. do. do.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

1. 5. 1912. 1300 g.

11 h 10. Sitzt ruhig, benommen. Resp. **59.**
11 h 25. Erhält **3,9** ccm.
11 h 40. Ganz benommen.
12 h 45. Sehr unruhig. Hüpft fortwährend umher.
1 h 00. Sehr erregt.
1 h 15. Sitzt zusammengekauert, ganz benommen.

2. 5. 1912. 1300 g.

11 h 15. Sitzt ruhig. Resp. **42.**
11 h 30. Erhält **3,9** ccm.
12 h 00. Sitzt ganz benommen.
12 h 20. Hüpft umher.
12 h 35. Sitzt ruhig, leicht benommen.

4. 5. 1912. 1200 g.

11 h 15. Sitzt ruhig, stützt den Kopf auf den Tisch.
11 h 18. Resp. **41.**
11 h 25. Erhält **3,6** ccm.
11 h 30. Sitzt zusammengekauert.
11 h 40. Hüpft davon.
12 h 00. Sitzt ganz benommen.
12 h 20. Hüpft davon.
12 h 25. Sitzt ruhig. Puls **240.** Resp. **45.**
1 h 00. Ganz benommen. Reflexerregbarkeit gesteigert.
1 h 20. Ganz benommen.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

5. 5. 1912. 1200 g.

12 h 30. Sitzt zusammengekauert, ganz benommen.
12 h 37. Resp. **40.**
12 h 50. Erhält **3,6** ccm.
1 h 15. Liegt auf dem Bauche. Ganz benommen.
1 h 30. In den Käfig gesetzt.

6. 5. 1912. 1200 g.

11 h 20. Sitzt zusammengekauert. Resp. **35.**
11 h 30. Erhält **3,6** ccm.

7. 5. 1912. 1100 g.

10 h 50. Legt sich auf den Bauch.
10 h 55. Resp. **40.**
11 h 10. Erhält **3,3** ccm.
12 h 00. Hat die ganze Zeit ruhig gesessen.
12 h 03. Hüpft davon.

8. 5. 1912. 1100 g.

10 h 30. Sehr matt. Resp. **42.**
10 h 45. Erhält **3,3** ccm.
10 h 50. Grosse Unruhe.
11 h 00. Grosse Unruhe.
11 h 30. Hüpft umher.
12 h 00. Resp. **34.**

9. 5. 1912. 1000 g.

12 h 00. Sehr matt.
12 h 05. Resp. **36,** leicht dyspnoisch.
12 h 15. Erhält **3** ccm.
12 h 25. Unruhe.
12 h 30. Sitzt ruhig. Resp. **38,** dyspnoisch.
12 h 40. In den Käfig gesetzt.

10. 5. 1912. Todt im Käfig vorgefunden. **23 mal 3 ccm** pro Kilo.

Methylalkohol. Ursache der Vergiftung 3 ccm pro Kilo.

15. 3. 1912. Kaninchen, 1850 g.

11 h 25. Erhält **5,6** ccm.
11 h 40. Ohrgefässe stark erweitert. Legt sich auf den Bauch.
11 h 45. Resp. **38.** Kussmaul.
11 h 50. Liegt auf dem Bauche, sehr benommen. Reflexerregbarkeit erhöht.
11 h 52. Puls **257.**
12 h 00. Sitzt hockend, ganz benommen.
12 h 20. Hat sich aufgerichtet.
12 h 23. Legt sich auf den Bauch. Starke Peristaltik.
12 h 28. Puls **260.** Resp. **40.**
12 h 35. Sitzt ganz benommen. Zuckt beim Kneifen in den Schwanz zusammen, bleibt aber ruhig sitzen.



15. 3. 1912 (Fortsetzung).

12 h 40. Sitzt ganz benommen. Resp. ganz flach, **45**.
12 h 42. Versucht zu hüpfen. Vorderpfoten gleiten aus.
12 h 49. Hat sich auf den Bauch gelegt. Puls **240**.
12 h 52. Richtet sich wieder auf.
12 h 55. Hat sich auf den Bauch gelegt. Resp. **36**.
1 h 05. Liegt ganz benommen auf dem Bauche.
1 h 10. Hat sich aufgerichtet und hüpft fort.
1 h 12. Sitzt hockend. Wird in den Käfig gesetzt.

16. 3. 1912. 1800 g.

11 h 00. Erhält **5,4** ccm.
11 h 10. Sitzt hockend.
11 h 20. Legt sich auf den Bauch.
11 h 22. Hat sich aufgerichtet.
11 h 24. Legt sich wieder auf den Bauch. Hintertheil seitlich.
11 h 25. Rep. **44**.
11 h 26. Richtet sich plötzlich auf.
11 h 32. Legt sich auf den Bauch.
11 h 34. Puls **250**, Resp. **99**.
11 h 38. Hat sich aufgerichtet.
11 h 40. Legt sich auf den Bauch.
12 h 10. Richtet sich plötzlich wieder auf.
12 h 12. Legt sich wieder nieder.
12 h 18. Hat sich wieder aufgerichtet. Hüpft umher.
12 h 34. Legt sich wieder.
12 h 35. Resp. **39**.
1 h 25. Liegt auf dem Bauche. Resp. **39**.
1 h 30. Richtet sich auf.

18. 3. 1912. 1800 g.

11 h 10. Sitzt ruhig.
11 h 12. Legt sich auf den Bauch.
11 h 14. Starke Peristaltik. Resp. **41**.
11 h 18. Durchfall.
11 h 20. Puls **247**.
11 h 50. Erhält **5,4** ccm.
12 h 00. Legt sich auf den Bauch.
12 h 20. Hat sich aufgerichtet.
12 h 30. Sitzt hockend, ganz benommen. Ohrgefässe stark erweitert.
12 h 50. Puls **260**, Resp. **37**. Durchfall.

19. 3. 1912. 1800 g.

11 h 00. Sitzt ruhig.
11 h 15. Puls **260**, Resp. **86**.
11 h 20. Legt sich auf den Bauch.
11 h 40. Erhält **5,4** ccm.
11 h 50. Resp. **96**.
12 h 15. Liegt ganz benommen auf dem Bauche.
12 h 30. Puls **260**, Resp. **43**.
12 h 42. Sitzt hockend, sehr müde.
12 h 50. Legt sich auf den Bauch.
12 h 55. Hat sich augerichtet. Ohrgefässe stark erweitert.
1 h 00. Sitzt hockend, sehr müde.
1 h 15. Legt sich auf den Bauch.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

20. 3. 1912. 1800 g.

11 h 10. Hat sich auf den Bauch gelegt.
11 h 15. Puls **245**, Resp. **80**.
11 h 40. Erhält **5,4** ccm.
12 h 25. Resp. **80**. Hat die ganze Zeit ruhig gesessen, sehr müde. Vorderpfoten gleiten aus.
12 h 30. Sitzt zusammgekauert.
12 h 40. Hat sich aufgerichtet.
1 h 00. Puls **260**, Resp. **57**.
1 h 08. Liegt auf dem Bauche.
1 h 15. Hat sich aufgerichtet.
1 h 20. Wird in den Käfig gesetzt.

21. 3. 1912. 1800 g.

11 h 10. Sitzt ruhig.
11 h 15. Legt sich auf den Bauch.
11 h 20. Puls **220**, Resp. 37.
11 h 30. Erhält **5,4** ccm.
12 h 03. Resp. **32**. Hat sich auf den Bauch gelegt.
12 h 10. Hat sich aufgerichtet.
12 h 40. Sitzt zusammengekauert, sehr müde.
12 h 50. Sitzt hockend, sehr benommen.
1 h 05. Legt sich auf den Bauch.
1 h 28. Hat während der ganzen Zeit auf dem Bauch gelegen. Resp. **42**.
1 h 30. Wird in den Käfig gelegt.

22. 3. 1912. 1800 g.

11 h 10. Sitzt aufrecht.
11 h 18. Legt sich auf den Bauch.
11 h 30. Puls **260**, Resp. 66. Kussmaul.
11 h 50. Erhält **5,4** ccm.
11 h 55. Hat sich auf den Bauch gelegt.
12 h 00. Resp. **58**, sehr flach.
12 h 30. Hat die ganze Zeit über auf dem Bauche gelegen, sehr benommen.
12 h 40. Cornealreflex erhalten. Reagirt auf Zupfen der Spürhaare nicht, wohl aber auf Kneifen des Schwanzes, versucht sich aufzurichten, Vorderpfoten gleiten aus.



23. 3. 1912. 1800 g.

11 h 25. Liegt auf dem Bauche. Beim Berühren, um es aus dem Käfig zu nehmen, heftiger Opisthotonus.
11 h 35. Liegt ganz ermattet auf der Seite.
11 h 50.} 12 h 00.} Tonische clonische Krämpfe.
12 h 15. Liegt auf der Seite, ganz schwach athmend.
12 h 48. Tetanus. Athmung steht.
12 h 50. Athmet wieder ganz schwach.
12 h 55. Furchtbare Dyspnoe.
1 h 00. Athmung steht. Herz nicht zu fühlen. Tod nach **7 mal 3 ccm.**

Methylalkohol, acetonfrei, 5 ccm pro Kilo.

31. 5. 1912. Kaninchen, 2300 g.

1 h 05. **11,5** ccm.
1 h 20. Unruhig. Hüpft umher.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

1. 6. 1912. 2200 g.

12 h 10. **11** ccm.
12 h 15. Ohrgefässe stark erweitert, legt sich auf den Bauch. Respiration fliegend.
12 h 40. Richtet sich auf und hüpft umher.
12 h 55. Leicht benommen.

3. 6. 1912. 2100 g.

11 h 15. **10,5** ccm.
11 h 45. Hüpft umher.
11 h 50. Sitzt aufrecht. Leicht benommen.
11 h 55. Legt sich auf den Bauch. Sehr benommen.
12 h 10. Hat sich aufgerichtet.
12 h 15. Hüpft umher.
12 h 25. Sitzt aufrecht. Leicht benommen.
12 h 50. Hüpft umher.

4. 6. 1912. 2000 g.

11 h 40. Hüpft umher.
11 h 50. **10** ccm.
12 h 00. Legt sich auf den Bauch. Hintertheil seitlich.
12 h 20. Richtet sich plötzlich auf.
12 h 30. Sitzt hockend.
12 h 45. Sitzt aufrecht.

5. 6. 1912. 2000 g.

11 h 40. **10** ccm.
12 h 02. Hat sich auf den Bauch gelegt. Ganz benommen.
12 h 15. Richtet sich plötzlich auf und hüpft davon.
12 h 40. Sucht Stütze an der Wand. Fällt um. Hintertheil seitlich. Schaumiges Nasensecret.

6. 6. 1912. 2000 g.

11 h 15. Sitzt aufrecht. Leicht benommen.
11 h 20. Hat sich auf den Bauch gelegt.
11 h 25. Resp. **48**. Kussmaul.
11 h 40. **10** ccm.
11 h 50. Hat sich auf den Bauch gelegt.
12 h 00. Richtet sich auf und hüpft. Taumelt.
12 h 10. Vorderpfoten gleiten aus. Ganz benommen. Liegt auf dem Bauche.
12 h 12. Richtet sich wieder auf und hüpft davon.

7. 6. 1912. 2000 g.

11 h 25. **10** ccm.
11 h 40. Liegt ganz benommen auf dem Bauche. Ohrgefässe stark erweitert.
11 h 50. Hat sich plötzlich aufgerichtet und hüpft umher.
12 h 15. Wankt, fällt um, richtet sich aber gleich wieder auf. Schaumiges Nasensecret.
12 h 25. Sehr benommen. Leichte Dyspnoe.
12 h 26. Wankt, fällt um, richtet sich aber gleich wieder auf.
12 h 40. Liegt auf dem Bauche. Hintertheil seitlich gelähmt. Starke Peristaltik.
12 h 50. Nach mehreren vergeblichen Versuchen ist es ihm gelungen, sich wieder aufzurichten.
12 h 55. Wankt.
1 h 00. Sitzt ganz benommen.
1 h 05. Respiration stossweise. Schaumiges Nasensecret.



8. 6. 1912. 1900 g.

12 h 15. Hüpft langsam umher. Starker Haarausfall.
12 h 30. **9,5** ccm.
12 h 35. Wankt, legt sich auf den Bauch.
1 h 00. Liegt ganz benommen auf dem Bauche.
1 h 05. Starke Peristaltik.
1 h 15. Hat sich aufgerichtet. Sehr benommen. Wankt, fällt auf die Seite.

10. 6. 1912. 1700 g.

11 h 45. Hüpft umher. Leicht benommen.
11 h 50. **8,5** ccm.
11 h 55. Hüpft fort. Benommen. Ohrgefässe stark erweitert.
12 h 30. Ganz benommen.
1 h 10. Wankt, fällt auf die Seite.
1 h 15. Richtet sich plötzlich auf. Wankt, sucht Stütze an der Wand. Schaumiges Nasensecret.
1 h 20. Sitzt zusamengekauert. Kopf gestützt.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

11. 6. 1912. 1600 g.

11 h 50. Sehr benommen.
11 h 55. **8** ccm.
12 h 20. Sitzt ganz benommen.
12 h 40. Fällt um.
12 h 45. Hat sich wieder aufgerichtet.

12. 6. 1912. Todt im Käfig vorgefunden, 1500 g, nach **10 mal** 5 ccm.

Aethylalkohol, 5 ccm pro Kilo.

31. 5. 1912. Kaninchen, 2000 g.

11 h 30. **10** ccm.
11 h 40. Resp. **100**, fliegend. Stützt den Kopf.
12 h 00. Sehr benommen. Liegt auf dem Bauche.
1 h 05. Hat sich aufgerichtet und hüpft davon.

1. 6. 1912. 2000 g.

11 h 20. Benommen.
11 h 30. **10** ccm.
11 h 40. Resp. **63**.
12 h 30. Sitzt ganz benommen. Wankt.

3. 6. 1912. 2000 g.

11 h 15. Benommen. Liegt auf dem Bauche.
11 h 20. Resp. **200**, fliegend.
11 h 30. **10** ccm.
11 h 45. Liegt ganz benommen auf dem Bauche.
12 h 10. Desgleichen.
12 h 45. Desgleichen.
1 h 00. Hat sich aufgerichtet.
1 h 05. Sucht Stütze an der Wand.

4. 6. 1912. 2000 g.

11 h 40. **10** ccm.
11 h 50. Sitzt ruhig. Ohrgefässe stark erweitert.
12 h 00. Liegt auf dem Bauche. Hintertheil seitlich gelähmt.
12 h 50. Liegt ganz gelähmt.

5. 6. 1912. 2000 g.

11 h 50. **10** ccm.
12 h 15. Liegt auf dem Bauche, ganz benommen.
1 h 00. Sitzt hockend.
1 h 10. Sitzt hockend, ganz benommen.
1 h 15. Wird in den Käfig gesetzt.

6. 6. 1912. 1800 g.

11 h 20. Sitzt ruhig. Ohrgefässe stark erweitert.
11 h 35. **9** ccm.
12 h 40. Resp. **37**. Liegt auf dem Bauche. Hintertheil gelähmt. Versucht sich aufzurichten, fällt aber immer wieder auf die Seite.
1 h 08. Schläft tief. Resp. **43**.
1 h 10. Hat sich aufgerichtet.
1 h 15. Wankt.
1 h 20. Fällt auf die Seite.
1 h 22. Richtet sich wieder auf, fällt aber gleich wieder um.

7. 6. 1912. 1800 g.

11 h 40. **9** ccm.
11 h 50. Sitzt hockend, ganz benommen.
12 h 10. Hat sich aufgerichtet.



8. 6. 1912. 1900 g.

11 h 30. **9,5** ccm.
12 h 10. Liegt auf dem Bauche, ganz benommen.
12 h 20. Hat sich aufgerichtet.
12 h 25. Sitzt zusammengekauert.
1 h 10. Hat sich aufgerichtet.
1 h 20. Hüpft umher.
1 h 25. Sitzt benommen. Sucht Stütze an der Wand.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

10. 6. 1912. 1900 g.

11 h 50. **9,5** ccm.
12 h 10. Sitzt zusammengekauert, ganz benommen.
12 h 40. Sitzt zusammengekauert, ganz benommen.

11. 6. 1912. 1900 g.

11 h 00. **9,5** ccm.
11 h 30. Liegt ganz benommen auf dem Bauche.
12 h 00. Liegt auf dem Bauche. Hintertheil gelähmt.
12 h 10. Hat sich aufgerichtet.
12 h 12. Fällt auf die Seite.
12 h 20. Richtet sich wieder auf.
12 h 22. Fällt auf die Seite, richtet sich aber bald wieder auf.
12 h 30. Wankt.
12 h 50. Sitzt hockend. Ganz benommen.

12. 6. 1912. 1900 g.

11 h 45. **9,5** ccm.
12 h 00. Liegt auf dem Bauche.
12 h 30. Liegt auf der Seite. Ganz benommen.
12 h 50. Liegt auf der Seite. Hintertheil gelähmt.
12 h 55. Hat sich aufgerichtet. Ganz benommen. Vorderpfoten gleiten aus

13. 6. 1912. 1700 g.

11 h 30. **8,5** ccm.
12 h 00. Liegt gelähmt auf dem Bauche.
12 h 15. Liegt gelähmt auf der Seite.
12 h 40. Resp. **46**.
1 h 00. Liegt gelähmt auf der Seite.

14. 6. 1912. Todt im Käfig vorgefunden, nach **12 mal 5 ccm.**

Methylalkohol, acetonfrei, 6 ccm pro Kilo.

19. 6. 1912. Kaninchen 1600 g.

12 h 05. **9,6** ccm.
12 h 20. Hat sich gelegt. Hustenstösse. Kopf aufrecht.
12 h 30. Liegt ganz ruhig, benommen. Schaumiges Nasensecret.
12 h 40. Beim Versuch sich aufzurichten gleiten die Vorderpfoten aus. Resp. **50**.
12 h 45. Richtet sich auf, fällt aber gleich wieder um.
12 h 47. Liegt auf dem Bauche. Hintertheil seitlich.
12 h 50. Hat sich aufgerichtet.
1 h 00. Sitzt ruhig, leicht benommen.
1 h 10. Sitzt ruhig, leicht benommen. Resp. **41**.
1 h 12. Richtet sich plötzlich vorne auf.
1 h 15. Sitzt ruhig.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

20. 6. 1912. 1500 g.
12 h 30. **9** ccm.

21. 6. 1912. 1400 g.

11 h 55. **8,4** ccm.
12 h 20. Liegt auf dem Bauche.
12 h 40. Grosse Unruhe. Versucht sich aufzurichten, aber vergeblich.

22. 6. 1912. 1400 g.

11 h 15. Liegt auf dem Bauche. Hintertheil seitlich.
11 h 40. **8,4** ccm.
12 h 20. Liegt auf dem Bauche.
12 h 50. Liegt auf der Seite. Ganz benommen. Resp. **31**.
1 h 25. Bronchialrasseln. Dyspnoe.
1 h 30. Wird in den Käfig gelegt.

24. 6. 1912. 1300 g.

11 h 20. Liegt auf dem Bauche. Ganz benommen. Schaumiges Nasensecret. Leichte Dyspnoe.
11 h 30. Resp. **24**.
11 h 36. Richtet sich auf.
11 h 45. **7,8** ccm.
11 h 55. Liegt auf der Seite, gelähmt. Trachealrasseln.
1 h 20. Desgleichen.
1 h 25. Wird in den Käfig gelegt.

25. 6. 1912. Todt vorgefunden, nach **5 mal 6 ccm.**



Aethylalkohol, 6 ccm pro Kilo.

19. 6. 1912. Kaninchen, 1900 g.

12 h 15. **11,4** ccm.
12 h 30. Liegt auf dem Bauche. Ohrgefässe stark erweitert.
12 h 40. Resp. **240**.
12 h 50. Liegt gelähmt auf der Seite. In den Schwanz gekniffen, springt es auf, fällt aber sofort wieder um.
12 h 55. Resp. **130**.
1 h 00. Resp. **158**. Liegt auf der Seite.
1 h 05. Versucht vergeblich sich aufzurichten.
1 h 15. Resp. **133**. Liegt auf der Seite.
1 h 30. Wird in den Käfig gelegt.

20. 6. 1912. 1700 g.
12 h 45. **10,2** ccm.

21. 6. 1912. 1500 g.

12 h 00. **9** ccm.
12 h 20. Sitzt ganz benommen.
12 h 30. Hat sich aufgerichtet, wankt und fällt um.
12 h 35. Versucht fortzuhüpfen, fällt aber immer wieder um.
12 h 40. Liegt auf dem Bauche.

22. 6. 1912. 1400 g.

11 h 15. Sitzt hockend.
11 h 50. **8,4** ccm.
12 h 10. Hat sich auf den Bauch gelegt.
12 h 25. Sitzt hockend.
12 h 35. Taumelt.
12 h 40. Fällt um.
12 h 45. Richtet sich auf.
1 h 00. Sucht Stütze an der Wand, legt sich auf den Bauch, Hintertheil seitlich.
1 h 20. Richtet sich plötzlich auf, fällt aber gleich wieder um.
1 h 30. Wird in den Käfig gelegt.

24. 6. 1912. 1350 g.

11 h 25. Sitzt ruhig. Resp. **53**.
11 h 32. Hat sich gelegt. Hintertheil seitlich.
11 h 50. **8,1** ccm.
12 h 00. Hat sich auf den Bauch gelegt.
12 h 20. Sitzt ruhig, benommen.
12 h 30. Liegt auf der Seite.
12 h 40. Resp. **120**.
12 h 50. Hat sich aufgerichtet. Hüpft davon. Wankt, taumelt und fällt um.
1 h 05. Richtet sich auf, versucht fortzuhüpfen, die Vorderpfoten gleiten aus, fällt auf die Seite.
1 h 20. Wird in den Käfig gesetzt.

25. 6. 1912. 1300 g.

11 h 45. Erhält **7,8** ccm.
12 h 00. Liegt auf dem Bauche. Hintertheil seitlich.
12 h 20. Versucht sich aufzurichten. Vorderpfoten gleiten aus, legt sich wieder auf den Bauch.
12 h 45. Liegt auf dem Bauche, Hintertheil gelähmt.
1 h 20. Springt auf, fällt um.
1 h 30. Versucht vergeblich sich aufzurichten, die Beine gleiten aus. Wird in den Käfig gesetzt.

26. 6. 1912. 1300 g.

12 h 10. Erhält **7,8** ccm.
12 h 30. Sitzt hockend, ganz benommen. Ohrgefässe stark erweitert.
12 h 35. Liegt ganz benommen auf dem Bauche, Hintertheil seitlich gelähmt. Resp. **90**.
12 h 50. Liegt völlig gelähmt auf der Seite.
1 h 00. Versucht vergeblich sich aufzurichten und fortzuhüpfen, fällt immer wieder um.
1 h 20. Liegt gelähmt auf der Seite.
1 h 25. Sehr unruhig. Versucht fortzuhüpfen, fällt immer wieder um.
1 h 30. In den Käfig gelegt.

27. 6. 1912. 1300 g.

11 h 05. Erhält **7,8** ccm.
11 h 30. Sitzt ruhig hockend.
11 h 40. Liegt auf dem Bauche. Hintertheil seitlich gelähmt.
11 h 50. Vollständig gelähmt.
12 h 50. Vollständig gelähmt.
12 h 55. Richtet sich auf, fällt aber sofort um.

28. 6. 1912. 1250 g.

11 h 25. Legt sich auf den Bauch, streckt die Hinterbeine weit aus.
11 h 35. Erhält **7,5** ccm.
12 h 00. Liegt auf dem Bauche. Versucht sich aufzurichten. Wankt.
12 h 05. Liegt auf dem Bauche, Hinterbeine weit ausgestreckt.
12 h 20. Liegt auf der Seite vollständig gelähmt.
12 h 30. Resp. **37**.
12 h 50. Hat sich aufgerichtet.
12 h 55. Liegt auf dem Bauche.
1 h 00. Wird in den Käfig gelegt.

29. 6. 1912. Todt vorgefunden. **9 mal 6 ccm** pro Kilo.



Methylalkohol, 8 ccm pro Kilo.

27. 6. 1912. Kaninchen, 1600 g.

11 h 20. Erhält **12,8** ccm.
11 h 50. Liegt auf dem Bauche. Resp. **240**.
11 h 55. Richtet sich auf.
12 h 05. Sitzt hockend.
12 h 10. Richtet sich auf. Hüpft davon.
12 h 20. Hüpft umher. Reflexerregbarkeit erhöht.
12 h 40. Sitzt ruhig, leicht benommen.
12 h 45. Hüpft umher.
12 h 50. Hüpft umher.
12 h 55. Sitzt leicht benommen.

28. 6. 1912. 1600 g.

11 h 45. Erhält **12,8** ccm.
11 h 55. Liegt auf dem Bauche. Hintertheil seitlich.
12 h 00. Hat sich aufgerichtet, hüpft davon.
12 h 05. Legt sich auf den Bauch, richtet sich aber bald wieder auf, hüpft davon. Grosse Unruhe.
12 h 10. Hüpft fortwährend umher, sehr erregt.
12 h 30. Hüpft fortwährend umher, fällt häufig um, richtet sich aber sofort wieder auf.
1 h 00. Wird in den Käfig gesetzt.

29. 6. 1912. 1600 g.

11 h 40. Liegt auf dem Bauche, leicht benommen.
11 h 45. Resp. **47**.
11 h 52. Richtet sich auf.
11 h 53. Wankt, legt sich auf den Bauch.
12 h 20. Erhält **12,8** ccm.
12 h 30. Liegt gelähmt auf dem Bauche.
12 h 35. Nystagmus. Versucht vergeblich sich aufzurichten.
12 h 52. Hat die ganze Zeit über gelähmt auf der Seite gelegen. Resp. **101**.
1 h 20. Wird in den Käfig gelegt.

1. 7. 1912. Todt vorgefunden. **3 mal 8 ccm** pro Kilo.

Aethylalkohol, 8 ccm pro Kilo.

27. 6. 1912. Kaninchen, 1600 g.

11 h 15. Erhält **12,8** ccm.
11 h 30. Liegt auf dem Bauche, fliegende Athmung. Resp. **300**.
11 h 55. Liegt gelähmt auf dem Bauche. Resp. **250**.
12 h 05. Liegt gelähmt auf der Seite. Resp. **255**.
12 h 35. Versucht vergeblich sich aufzurichten.
12 h 40. Liegt völlig gelähmt auf der Seite.

28. 6. 1912. 1500 g.

11 h 50. Erhält **12** ccm.
12 h 00. Liegt auf dem Bauche, fliegende Athmung.
12 h 15. Liegt auf dem Bauche ganz benommen.
12 h 55. Hat während der ganzen Zeit ruhig auf dem Bauche gelegen.
1 h 00. Wird in den Käfig gelegt.

29. 6. 1912. 1500 g.

11 h 40. Liegt auf dem Bauche, fliegende Athmung.
11 h 48. Hat sich aufgerichtet.
12 h 25. Erhält **12** ccm.
12 h 30. Fällt um.
12 h 35. Resp. **224**.
1 h 20. Liegt gelähmt auf der Seite.
1 h 30. Wird in Käfig gelegt.

1. 7. 1912. Todt vorgefunden. **3 mal 8 ccm** pro Kilo.

Aethylalkohol, 10 ccm pro Kilo.

2. 7. 1912. Kaninchen, 1600 g.

11 h 25. Erhält **16** ccm.
11 h 35. Liegt ganz benommen auf dem Bauche.
11 h 45. Resp. **73**. Liegt auf dem Bauche.
11 h 55. Liegt völlig gelähmt auf der Seite.
12 h 15. Resp. **44**. Liegt völlig gelähmt auf der Seite.
1 h 20. Wird in den Käfig gelegt.

3. 7. 1912. Am Morgen todt vorgefunden.

Methylalkohol, acetonfrei, 10 ccm pro Kilo.

2. 7. 1912. Kaninchen, 1500 g.

11 h 15. Erhält **15** ccm.
11 h 20. Legt sich auf den Bauch.
11 h 35. Liegt gelähmt auf der Seite. Zuckungen der Halsmuskulatur. Nystagmus.
11 h 40. Resp. **130**, dyspnoisch.
11 h 55. Reflexerregbarkeit gesteigert.
12 h 05. Resp. **150**. Trachealrasseln.



2. 7. 1912 (Fortsetzung).

12 h 10. Grosse Unruhe, versucht vergeblich sich aufzurichten.
12 h 25. Versucht sich aufzurichten, fällt aber stets wieder auf die Seite.
12 h 45. Liegt auf der Seite.
1 h 05. Liegt auf der Seite. Zittern und Zuckungen.
1 h 20. Desgleichen.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

3. 7. 1912. 1400 g.

12 h 00. Sitzt ruhig, leicht benommen.
12 h 15. Resp. 77.
12 h 20. Hüpft davon.
1 h 15. Hat während der ganzen Zeit theils ruhig gesessen und ist theils umhergehüpft.
1 h 20. Wird in den Käfig gesetzt.

4. 7. 1912. 1200 g.
12 h 40. Hüpft umher.

5. 7. 1912. 1200 g.
12 h 00. Ganz mobil. Hüpft umher.

6. 7. 1912. 1300 g.

12 h 00. Ganz mobil, hüpft umher.
12 h 10. Hüpft umher.
12 h 30. Sitzt ruhig.
12 h 45. Hüpft umher.
1 h 00. Wird in den Käfig gesetzt.

8. 7. 1912. 1300 g.

11 h 05. Ganz mobil.
12 h 05. Hüpft umher.

9. 7. 1912. 1250 g.
12 h 00. Ganz mobil. Sitzt ruhig. Das Thier ist nicht eingegangen.

Aethylalkohol, 10 ccm pro Kilo.

5. 7. 1912. Kaninchen 1400 g.

12 h 55. Erhält 14 ccm.
1 h 05. Liegt ganz gelähmt auf dem Bauche.
1 h 15. Liegt gelähmt auf der Seite.

6. 7. 1912. 1250 g. Todt vorgefunden.

Methylalkohol, acetonfrei, 10 ccm pro Kilo.

5. 7. 1912. Kaninchen 1500 g.

12 h 50. Erhält 15 ccm.
1 h 00. Hat sich gelegt.
1 h 05. Richtet sich auf, hüpft davon.
1 h 10. Grosse Unruhe, Reflexerregbarkeit gesteigert.
1 h 15. Hüpft davon. Wankt, fällt um und rollt um die Längsachse.
1 h 20. Hüpft davon.

6. 7. 1912. 1500 g.

11 h 30. Sitzt ruhig.
11 h 50.
12 h 10. } Hüpft umher.
12 h 13. Sitzt ruhig, leicht benommen.
12 h 45. Hüpft ganz munter umher.

8. 7. 1912. 1300 g.

11 h 05. Sitzt ruhig, leicht benommen.
11 h 15. Hüpft munter umher.

9. 7. 1912. 1250 g.

11 h 20. Ganz munter, hüpft umher.
11 h 50. Leicht benommen, hat sich gelegt.
12 h 20. Hüpft umher.
12 h 30. Hat sich gelegt.

10. 7. 1912. 1300 g.

11 h 30. Leicht benommen.
12 h 15. Liegt auf dem Bauche. Reflexerregbarkeit erhöht.
12 h 20. Richtet sich auf, wird in den Käfig gesetzt.

11. 7. 1912. 1300 g.

12 h 15. Sitzt aufrecht, leicht benommen.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

15. 7. 1912. 1300 g.

11 h 30. Ganz munter, hüpft umher.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

Das Thier ist nicht eingegangen.



Aethylalkohol, 10 ccm pro Kilo.

8. 7. 1912. Kaninchen 1300 g.

1 h 15. Erhält 13 ccm.
1 h 30. Liegt gelähmt auf dem Bauche.

9. 7. 1912. 1200 g. Todt vorgefunden.

Methylalkohol, acetonfrei, 10 ccm pro Kilo.

8. 7. 1912. Kaninchen 1400 g.
1 h 10. Erhält 14 ccm.

9. 7. 1912. 1300 g.
11 h—1 h 00. Hüpft fortwährend umher.

10. 7. 1912. 1300 g.
11 h 30—12 h 15. Sehr unruhig, hüpft fortwährend umher.

15. 7. 1912. 1400 g.
Hüpft fortwährend umher.

16. 7. 1912. 1400 g.

11 h 30. Hüpft umher.
12 h 00. Sitzt ruhig, aufrecht.
12 h 30. Hüpft umher.

17. 7. 1912. 1350 g.
Ohrgefässe stark erweitert, hüpft umher. Das Thier ist nicht eingegangen.

Aethylalkohol, 10 ccm pro Kilo.

10. 7. 1912. Kaninchen 1300 g.

12 h 50. Erhält 13 ccm.
12 h 55. Liegt auf dem Bauche, ganz benommen. Resp. 240.
1 h 15. Liegt völlig gelähmt auf der Seite.

11. 7. 1912. Todt vorgefunden.

Methylalkohol, acetonfrei, 10 ccm pro Kilo.

10. 7. 1912. Kaninchen 1400 g.

12 h 55. Erhält 14 ccm.
1 h 05. Sitzt hockend. Resp. fliegend.
1 h 20. Liegt auf dem Bauche.
1 h 30. Wird in den Käfig gelegt.

11. 7. 1912. 1300 g.

11 h 05. Liegt benommen auf dem Bauche.
11 h 30. Hat sich aufgerichtet, hüpft davon.
12 h 30. Legt sich auf den Bauch.
1 h 00. Richtet sich auf. Sitzt ruhig.
1 h 30. Wird in den Käfig gesetzt.

12. 7. 1912. 1200 g.
11 h 30—11 h 45. Hüpft munter umher.

13. 7. 1912. 1100 g.

11 h 30. Hat sich gelegt.
11 h 50. Richtet sich auf und hüpft umher.
12 h 00. Wird in den Käfig gesetzt.

16. 7. 1912. 1100 g.
Hüpft ganz munter umher. Das Thier ist nicht eingegangen.

Aethylalkohol, 10 ccm pro Kilo.

15. 7. 1912. Kaninchen 900 g.

12 h 25. Erhält 9 ccm.
12 h 35. Sitzt ruhig. Kopf gestützt.
12 h 45. Liegt ganz benommen auf dem Bauche. Springt beim Kneifen des Schwanzes auf, fällt aber sofort wieder auf die Seite.
1 h 00. Liegt völlig gelähmt auf der Seite.
1 h 30. Wird in den Käfig gelegt.

16. 7. 1912. Todt vorgefunden.

Methylalkohol, acetonfrei, 10 ccm pro Kilo.

15. 7. 1912. Kaninchen 1000 g.

12 h 00. Erhält 10 ccm.
12 h 45. Liegt völlig gelähmt auf der Seite. Reagirt auf Kneifen des Schwanzes, versucht vergeblich, sich aufzurichten.
1 h 10. Liegt auf der Seite. Resp. 40.




16. 7. 1912. 900 g.

11 h 15. Leicht benommen.
11 h 30. Hat sich gelegt.
12 h 00. Richtet sich auf.
12 h 15. Hüpft umher.
12 h 30. Sitzt aufrecht.
1 h 00. Hüpft umher.
1 h 20. Wird in den Käfig gesetzt.

17. 7. 1912. 800 g.

11 h 15. Sitzt aufrecht.
11 h 40. Hüpft umher.
12 h 00. Sitzt ruhig, benommen.
12 h 50. Legt sich auf den Bauch.
1 h 00. Hüpft umher.
1 h 15. Wird in den Käfig gesetzt.

18. 7. 1912. 800 g.

Ganz mobil, hüpft umher. Das Thier ist nicht eingegangen.

Aethylalkohol, 10 ccm pro Kilo.

4. 7. 1912. Kaninchen 1600 g.

12 h 25. Erhält 16 ccm.
12 h 40. Sitzt ruhig, ganz benommen.
12 h 45. Liegt gelähmt auf der Seite.

5. 7. 1912. 1500 g. Todt vorgefunden.

Methylalkohol, acetonfrei, 10 ccm pro Kilo.

4. 7. 1912. Kaninchen 1500 g.

12 h 30. Erhält 15 ccm.
12 h 40. Sitzt benommen.
12 h 50. Sitzt ruhig, benommen. Reflexerregbarkeit gesteigert.

5. 7. 1912. 1400 g. Todt vorgefunden.
Mischung aus gleichen Theilen.

Mischung aus gleichen Theilen Methyl- und Aethylalkohol, 10 ccm pro Kilo.

18. 7. 1912. Kaninchen, 850 g.

12 h 50. Erhält 8,5 ccm.
1 h 00. Liegt auf dem Bauche. Resp. fliegend.
1 h 15. Liegt gelähmt auf der Seite.

19. 7. 1912. 700 g.

11 h 30. Sitzt ruhig, leicht benommen.
11 h 40. Hüpft davon.
12 h 15. Sitzt ruhig, ganz benommen.
12 h 20. Sucht Stütze an der Wand.

20. 7. 1912. 650 g.

11 h 50. Sitzt ruhig aufrecht.
12 h 10. Hüpft umher.

22. 7. 1912. 600 g.

11 h 40. Sitzt aufrecht.
12 h 00. Hat sich auf den Bauch gelegt.
12 h 05. Richtet sich auf und hüpft davon.

23. 7. 1912. 750 g.

11 h 45. Ganz mobil.
11 h 50. Legt sich plötzlich auf den Bauch.
12 h 15. Richtet sich auf und hüpft umher.

25. 7. 1912. 600 g.

11 h 30. Hüpft munter umher.
12 h 30. Hat sich auf den Bauch gelegt.

26. 7. 1912. 600 g.

10 h 40. Sitzt hockend.
10 h 52. Hüpft umher.

Das Thier ist nicht eingegangen.

Methylalkohol, acetonfrei, 12 ccm pro Kilo.

17. 7. 12. Kaninchen, 900 g

12 h 20. Erhält 10,8 ccm.
12 h 30. Sitzt ruhig, leicht benommen.
12 h 40. Hüpft umher.
12 h 42. Wankt, fällt um.
12 h 45. Liegt auf dem Bauche.
12 h 50. Richtet sich auf, hüpft davon, wankt, fällt um, richtet sich aber gleich wieder auf.
12 h 55. Hüpft davon.
1 h 00. Liegt auf dem Bauche.
1 h 10. Versucht vergeblich sich aufzurichten. Hintertheil gelähmt.
1 h 30. Wird in den Käfig gelegt.



18. 7. 1912. 900 g.

12 h 00. Leicht benommen. Sitzt ruhig.
12 h 40. Hüpft davon.
12 h 50. Sitzt ruhig, leicht benommen.
12 h 55. Hüpft ganz munter umher.

19. 7. 1912. 900 g.

11 h 25. Hüpft ganz munter umher.
12 h 00. Sitzt ruhig, leicht benommen.

20. 7. 1912. 800 g.

11 h 50. Sitz ruhig.
12 h 15. Hüpft umher.

22. 7. 1912.

11 h 40. Sitzt ruhig, aufrecht.
11 h 47. Legt sich auf den Bauch.
12 h 30. Hat sich aufgerichtet. Sitzt leicht benommen.

23. 7. 1912. 1000 g.

11 h 40. Ganz mobil.
11 h 45. Hüpft umher.
12 h 10. Sitzt ruhig.
1 h 05. Hüpft umher.

24. 7. 1912. 900 g.
11 h 45. Sitzt ruhig.

Das Thier ist nicht eingegangen.

Methylalkohol Ursache der Vergiftung, 12 ccm pro Kilo.

24. 7. 1912. Kaninchen, 900 g.

10 h 45. Erhält **10,8** ccm.
11 h 20. Liegt gelähmt auf dem Bauche. Starke Dyspnoe.
11 h 30. Zuckungen.
11 h 35. Versucht vergeblich sich aufzurichten.
12 h 40. Völlig gelähmt auf dem Bauche.

25. 7. 1912. Todt aufgefunden. 800 g.

Methylalkohol, acetonfrei, 14 ccm pro Kilo.

22. 7. 1912. Kaninchen, 900 g.
1 h 30. Erhält **12,6** ccm.

23. 7. 1912. 950 g. Liegt völlig gelähmt auf der Seite.

11 h 25. Versucht vergeblich sich aufzurichten, schiebt sich nur auf dem Bauche vorwärts.
11 h 55. Liegt völlig gelähmt auf dem Bauche.
12 h 40. Liegt völlig gelähmt auf der Seite.

24. 7. 1912. 750 g. Liegt völlig gelähmt auf der Seite.
25. 7. 1912. 750 g. Völlig gelähmt.
26. 7. 1912. Todt vorgefunden.

Wie die vorstehenden Protokolle zeigen, ist der Tod eingetreten bei **3** ccm pro Kilo beim Methylalkohol, acetonfrei, nach **19** Gaben, beim Aethylalkohol nach **23** Gaben, beim Methylalkohol Ursache der Vergiftung nach **7** Gaben; bei **5** ccm pro Kilo beim Methylalkohol, acetonfrei, nach **10** Gaben, beim Aethylalkohol nach **12** Gaben; bei **6** ccm beim Methylalkohol nach **5** Gaben, beim Aethylalkohol nach **9** Gaben; bei **8** ccm pro Kilo beim Methyl- und Aethylalkohol gleichzeitig nach **3** Gaben. Bei **10** ccm wurden alle 6 Aethylthiere am nächsten Tage nach der Eingabe todt vorgefunden, während von den Methylthieren nur ein einziges eingegangen ist. Auch **12** ccm Methylalkohol, acetonfrei, wirkten nicht tödtlich. Erst **14** ccm pro Kilo wirkten tödtlich am **4**. Tage nach Eingabe.

Bemerkenswerth ist, dass auch das Thier, welches **10** ccm einer Mischung aus gleichen Theilen Aethyl- und Methylalkohol erhalten hat, nicht eingegangen ist, ferner die gesteigerte Peristaltik und



erhöhte Reflexerregbarkeit, dass aber Krämpfe wie nach dem beschlagnahmten, nach dem acetonfreien Methylalkohol nicht beobachtet wurden.

Das Resultat der Versuche ist kurz folgendes:

In kleinen, täglich wiederholten Dosen ist der Methylalkohol giftiger als der Aethylalkohol, in einmaligen grossen Dosen ist der Aethylalkohol bedeutend giftiger als der Methylalkohol.

In kleinen wiederholten Dosen gegeben, äussert der Methylalkohol eine cumulative Wirkung, die wohl dadurch zu Stande kommt, dass, wie dies bereits von anderer Seite (Harnack) ausgesprochen ist, er von gewissen Theilen des Centralnervensystems angezogen und dort langsam zu Ameisensäure oxydirt wird.

III.

Aus der medicinischen Universitätsklinik in Greifswald
(Director: Prof. Dr. Steyrer).

Ueber den Ausgleich des arteriellen und venösen Druckes in aus der Blutbahn ausgeschalteten Theilen des Gefässsystems.

Von

Dr. **Frank.**

(Mit 1 Curve im Text.)

Die Frage, ob in dem aus dem Blutkreislauf ausgeschalteten Theile einer Extremität ein vollständiger Ausgleich des Druckes im arteriellen und venösen Systeme stattfindet, ist wegen der Art der Versuchsanordnung, wie sie zur Bestimmung des Herzschlagvolumens öfter angewendet wurde, verschiedentlich behandelt worden.

Wenn auch das Eintreten eines Druckausgleiches auf Grund der vorliegenden anatomischen Verhältnisse sehr wahrscheinlich erschien, so waren doch experimentelle Studien am Menschen hierüber noch nicht gemacht worden. Vielleicht, weil bei oberflächlicher Betrachtung der Versuch eines Nachweises schwer zu überwindende technische Schwierigkeiten vortäuschte.

Normaler Weise überschreitet der Druck in den Venen des Armes den Werth von 100—150 mm H_2O kaum; da nun der Druck in der Arteria brachialis in der Diastole, denn nur mit diesem müssen wir ja im vorliegenden Falle wegen der Ausschaltung des systolischen Druckes rechnen, durchschnittlich 70—90 mm Hg beträgt, so wird man natürlich bei einem Ausgleich des Druckes Werthe im Venensystem zu erwarten haben, wie sie sich auch in pathologischen Fällen während der unbehinderten Circulation nie finden.

Die Entscheidung der angeregten Frage ist nun auf Grund folgender Versuchsanordnung leicht zu treffen.

Man legt um den Oberarm eine Recklinghausen'sche Manschette, die unter Zwischenschaltung eines Druckreducirventiles sowohl mit einer Marey'schen Trommel, als auch in directer Verbindung mit einem Quecksilbermanometer steht. Zur graphischen Registrirung des Druckes befindet sich auf dem Quecksilbermanometer ein Schwimmer, der in der von Uskoff bei seinem Apparat zur unblutigen Blutdruckmessung angegebenen Weise die Aufzeichnung des in der Manschette herrschenden Druckes vornimmt. Um den Unterarm wird nun eine zweite Binde angelegt und diese soweit aufgeblasen, dass sie sich dem Unterarm genau



anschmiegt ohne einen stärkeren Druck auf diesen auszuüben. Auch diese Manschette wird unter Zwischenschaltung eines Druckreducirventiles mit einer zweiten Marey'schen Trommel verbunden.

Die Aufzeichnungen der Schreibhebel finden auf einem berussten (Curven-) Papierstreifen statt, der durch ein Uhrwerk gleichmässig vorwärts bewegt wird, wie dies aus der unten abgebildeten Curve ersichtlich ist.

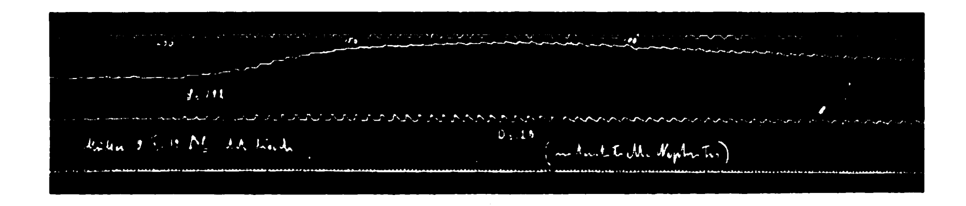
Steigert man jetzt den Druck in der oberen Manschette bis über den maximalen Druck in der Arteria brachialis und zwar so schnell, dass vom Beginn der Compression der Venen und damit der Behinderung des Rückflusses des Blutes aus dem Unterarm, keine oder nur eine bis zwei Systolen ihr gefördertes Blutquantum in den Unterarm gelangen lassen können, und lässt den Druck dann langsam unter Registrirung der vorliegenden Druckverhältnisse wieder absinken, so gehen jetzt folgende Veränderungen vor sich. Sobald der Druck in der oberen Binde unter den systolischen Druckwerth der Arteria brachialis heruntergegangen ist, wird mit jeder Systole eine bestimmte Menge Blut in den Unterarm hineingeworfen, die bei den ersten durchschlagenden Pulswellen nur klein ist, dann aber an Grösse zunimmt. Da nun zuerst aus dem Unterarm ein Abfliessen der darin enthaltenen Blutmenge nicht möglich ist, nimmt dieser an Volumen zu. Die in der unteren Manschette enthaltene Luft erfährt nun, da der innere Gummimantel der Manschette dem Unterarm fest anliegt, eine Compression, die sich auf das Druckreducirventil überträgt und von da zur Marey'schen Trommel weitergegeben wird. Der Schreiber derselben registrirt in Folge dessen eine ansteigende Volumencurve des Unterarmes. Mit dem wachsenden Volumen nimmt natürlich auch der Druck in den Gefässen zu, und es kommt jetzt darauf an, den Druck zu ermitteln, der im Venensystem herrscht und der bei einem Ausgleich der arteriellen und venösen Druckverhältnisse selbstverständlich ein ausserordentlich hoher sein muss. Diesen Druck erfahren wir nun auch, wenn wir die Volumencurve, die von der unteren Manschette geschrieben wird, verfolgen. Es zeigt sich nämlich dass die aufsteigende Curve, nachdem sie während einer kurzen Zeit horizontal verlaufen, also mit anderen Worten, das Volumen des Armes gleich geblieben ist, sich nach abwärts wendet und damit eine Volumenabnahme des von der freien Circulation abgesperrten Armtheiles anzeigt. Die Volumabnahme des Armes ist aber dadurch bedingt, dass jetzt wieder Blut aus diesem in den allgemeinen Kreislauf zurückzufliessen vermag. Da das Blut durch die Venen allein den abgeschnürten Theil des Armes verlassen kann, muss in diesem Moment also der Venendruck den in der Oberarmmanschette herrschenden Druck übersteigen. Aus den vergleichenden Messungen der blutigen und unblutigen Methoden wissen wir aber, dass wir keine zu grossen Fehler begehen, wenn wir den Manschettendruck, bei dem zum ersten Male Blut unter der Manschette hindurchdringt, gleichsetzen dem Drucke, der in dem zu messenden Gefässe besteht. Wir können also auch in diesem Falle den Venendruck dem Manschettendrucke gleichsetzen, bei dem eine Volumenabnahme des Armtheiles unterhalb der oberen Manschette erfolgt.



Die Werthe, die nun bei dieser Versuchsanordnung gefunden werden, liegen je nach der Höhe des im gegebenen Falle bestehenden Blutdruckes zwischen 50 und 120 mm Hg.

Nun könnte ja hierbei entgegengehalten werden, dass trotz des hohen Druckwerthes, wie er sich bei freier Circulation auch in pathologischen Fällen nie findet, ein Ausgleich im arteriellen und venösen Gefässsystem nicht vollkommen stattgefunden habe, da wir ja nach der angegebenen Methode nur den Druck im Venensystem aber nicht in den Arterien erfuhren. Eine kleine Aenderung in der Versuchsanordnung bringt aber auch hier eine Lösung dieser Frage. Steigert man in der oberen Manschette den Druck soweit, dass sein Werth den systolischen Blutdruck erreicht, bei dem ja bekanntlich die ersten Pulswellen unter der Binde in den Unterarm gelangen und lässt diesen Druck jetzt nicht absinken, so sieht man auch jetzt wieder mit Hülfe der von der Unterarmmanschette geschriebenen Volumencurve, dass der Venendruck die Höhe des arteriellen systolischen erreicht, dass also ein vollständiger Ausgleich der Druckverhältnisse im arteriellen und venösen System in dem aus dem Blutkreislauf ausgeschalteten Theil einer Extremität stattfindet.

Die folgende Curve zeigt eine bei der zuerst angegebenen Versuchsanordnung ausgeführte Messung.



Es handelt sich hier um eine Patientin, die an interstitieller Nephritis leidet. Der systolische Druck beträgt 192 mm Hg, der diastolische 120 mm.

Die obere ansteigende Curve zeigt die Volumenzunahme des Unterarmes an. Die Volumenabnahme und damit das Ausflussniveau, zugleich der Druck im Venensystem liegt bei 104 mm Hg.

Die Schlussfolgerungen, die man bei der angeführten Versuchsanordnung auf das mit jeder Systole geförderte Blutquantum, auf die Arbeit des Herzens und auf die an den Gefässen bestehenden Verhältnisse machen kann, sollen in einer ausführlicheren Arbeit abgehandelt werden.

IV.

Aus der medicinischen Poliklinik in Freiburg i. B.

Ueber den Wirkungsmechanismus des Arsenik bei Anämien.

Von

Dr. **S. Saneyoshi** (Tokio).

Die Frage, wie der Arsenik bei Anämien wirkt, ist in letzter Zeit mehrfach und eingehend discutirt worden. Die meisten Aerzte werden wohl zugeben, dass dieses Metall in vielen Fällen schwerer Anämie, besonders bei den perniciösen Formen, eine Wirkung entfaltet, wie kein anderes Medicament. Bei dem ungemein wechselnden Verlaufe dieser Krankheitszustände aber ist es natürlich schwer, diese Ansicht sicher zu beweisen. Immerhin dürfte es doch sehr naheliegend sein, die jetzt so häufigen Remissionen bei Biermer'scher Anämie zum Theil mit der wohl allgemein geübten Arsenbehandlung in Zusammenhang zu bringen. Man wird hierzu um so eher geneigt sein, als man diesen remittirenden Verlauf vor Einführung der Arsentherapie durch Byrom Bramwell[1]) nicht kannte oder doch wenigstens nur selten beobachtet hatte.

Die herrschende Anschauung über die Wirkung des Arsenik ist folgende: Der Arsenik wirkt nicht direct anregend auf die Blutbildung. Sein Angriffspunkt ist nicht in erster Linie das Knochenmark selbst, seine Wirkung ist vielmehr auf einen complicirteren Mechanismus begründet. Arsenik ist ein Blutgift. Er bewirkt einen Untergang rother Blutscheiben in der Peripherie. Und wie jeder Untergang von Blut von vermehrter Blutbildung gefolgt ist, so soll es auch hier geschehen. Die beschleunigte Blutbildung wäre also nichts Anderes, als eine Folge der blutzerstörenden Wirkung des Arsenik. Principiell hätte man also die anregende Wirkung dieses Metalls auf das Knochenmark in ähnlicher Weise zu deuten, wie die einer mässigen Blutentziehung oder noch besser die hämolytischer Sera. Versuche mit solchen Seris sind ja in den letzten Jahren in Frankreich mehrfach, aber anscheinend ohne grossen Erfolg zur Behandlung der Biermer'schen[2]) Anämie gemacht worden.

Gegründet ist die eben skizzirte Anschauung von der Wirkung des Arsenik besonders auf zwei experimentelle Arbeiten. Die erste stammt von Bettmann[3]). Bettmann rief bei Kaninchen eine subacute Arsen-

1) Bramwell, cit. nach Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 2. Aufl. 1912. S. 442.

2) z. B. Vaquez, Les états anémiques. Arch. gén. de méd. Avril 1905.

3) Bettmann, Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie. 1898. Bd. 23.



vergiftung hervor, indem er ihnen täglich etwa 0,002 bis 0,01 Acidum arsenicosum injicirte. Hierbei findet eine Abnahme der Zahl rother Blutscheiben und des Hämoglobingehaltes statt. Es treten ferner kernhaltige Erythrocyten im circulirenden Blute auf. Endlich wird auch die osmotische Resistenz der rothen und weissen Blutzellen vermindert. Bettmann fand im unmittelbaren Anschluss an die Arseninjection oft eine vorübergehende Steigerung der Erythrocytenzahl und ein Sinken ihrer Resistenz, während einzelne Erythrocyten abnorm hohe Resistenzgrade aufwiesen. Diese auffälligen Schwankungen sowohl, wie auch das Auftreten von Erythroblasten lassen sich am ungezwungensten durch beschleunigten Uebertritt junger Zellen aus den blutbildenden Organen in die Circulation erklären. Jede neue Arseninjection schädigt die Widerstandsfähigkeit der kreisenden Blutscheiben und bringt sie zum Zerfall. Sobald dieser die Neubildung überwiegt, entsteht die Arsenanämie.

Auch durch histologische Befunde stützt Bettmann seine Anschauung. Im Knochenmark arsenvergifteter Kaninchen findet sich, besonders wenn man die Versuche mit kleineren Giftmengen (0,006 g Acid. arsenic. pro die) berücksichtigt, eine Hyperämie; die Zahl der Erythroblasten ist, namentlich in den inneren Partien des Markes, deutlich vermehrt. Daneben treten aber auch Degenerationserscheinungen hervor, die um so ausgeprägter sind, je höher die Arsendosen waren, mit denen das Thier vergiftet wurde. Aber auch in den Versuchen mit grossen Giftdosen lässt sich eine Erythroblastenvermehrung im Knochenmark nachweisen.

Bettmann deutet diese Befunde durch Annahme eines peripher gesteigerten Blutzerfalls durch Arsenik. Die Knochenmarkveränderungen sind regenerative Reactionserscheinungen, soweit es sich dort nicht um echte Degenerationsprocesse durch grosse Arsendosen handelt.

Aehnliche Anschauungen vertreten auch Kuhn und Aldenhowen[1]) in einer experimentellen Arbeit aus neuerer Zeit. Sie experimentirten an Meerschweinchen. Fast jedesmal nach einer Injection von Atoxyl trat zunächst eine Verminderung der rothen Blutkörperchen ein, die in einiger Zeit verschwand. Auffallenderweise erreichte die Abnahme der Erythrocytenzahl viel höhere Grade und blieb viel längere Zeit bestehen, wenn man die Thiere Sauerstoff athmen liess. Es bleiben bei Sauerstoffathmung nach Ansicht von Kuhn und Aldenhowen die Regenerationserscheinungen aus oder treten doch erst später ein. Diese Beobachtungen erklären sich am besten, wenn man Folgendes annimmt: Jede Arseninjection ruft einen Zerfall circulirender rother Blutscheiben und damit einen Sauerstoffmangel hervor. Sauerstoffmangel wirkt, wie man das ja auch schon aus anderen Befunden ableiten kann, als Reiz auf die blutbildenden Organe. Reichliche Sauerstoffzufuhr hemmt daher die reactive Neubildung, und die Arsenanämie kommt klarer zum Vorschein. Mithin wäre also hiernach die Arsenwirkung gar nichts Besonderes oder Specifisches, sondern nur ein Specialfall des allgemeinen Gesetzes: Sauerstoffmangel, wie er auch hervorgerufen werden mag, ist ein gewaltiger Reiz, der die Neubildungsvorgänge im Knochenmark unterstützt.

1) Kuhn und Aldenhowen, Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 45.



Diese Erklärung hat gewiss manches Bestechende. Doch lassen sich immerhin einige theoretische Bedenken nicht unterdrücken, die besonders von Türk[1]) jüngst hervorgehoben wurden. Gewiss kann wohl kein Zweifel darüber obwalten, dass ein Zerfall von Blutzellen im Organismus unter Umständen die Neubildung von Erythrocyten zu begünstigen vermag. Das ergiebt sich aus den experimentellen Untersuchungen von Itami[2]) und Ritz[3]). Die Regenerationsperiode ist besonders kurz bei hämolytischen Anämien, bei denen also rothe Blutzellen im Organismus selbst zu Grunde gehen, erheblich länger bei Anämien durch Aderlässe. Aber auch dort gelingt es, die Blutbildung zu beschleunigen, wenn gleichzeitig Hämoglobin oder Zerfallsproducte rother Blutzellen dem Versuchsthier intraperitoneal beigebracht werden. Das geht auch aus neueren Beobachtungen von Hess und Saxl[4]) hervor.

Es mag zugegeben werden, dass Sauerstoffmangel ein blutbildender Reiz ist, wenngleich ich diese Frage noch keineswegs als gelöst ansehen möchte. Manche Erfahrungen der neueren Zeit über Höhenpolyglobulie, die Krankheit Erythrämie u. s. w. mahnen dazu, mit dem Begriff des Sauerstoffmangels nicht zu viel zu operiren. Immerhin liegt nichts vor, was die Bedeutung des Sauerstoffmangels ausschliesst.

Selbst wenn man aber Alles das zugiebt, kann man einige Bedenken nicht verhehlen. Zunächst kann der Sauerstoffmangel, den man durch Arsen hervorruft, wohl nur sehr gering sein; denn es zerfällt doch nur ein geringer Theil der circulirenden Blutzellen nach jeder Injection. Das Knochenmark müsste also in ungemein feiner Weise auf jene Aenderungen reagiren. Das wird ja in der That auch von manchen Seiten angenommen. Indessen sprechen dagegen doch einige experimentelle Befunde von Reusch[5]). Derselbe schnürte bei Kaninchen ca. 2 Wochen lang täglich 1 Stunde die eine Hinterextremität ab und verglich später das Knochenmark von Femur und Tibia beider Extremitäten. Irgendwelche deutlichen Unterschiede waren nicht erkennbar. Mithin hatte die so häufig wiederholte Unterbrechung der Circulation und der mit ihr verbundene Sauerstoffmangel die Proliferation der Erythroblasten nicht begünstigt. Ebenso wenig gelang es Reusch durch Unterbinden der Leberarterie extramedulläre Blutbildungsherde in der Leber hervorzurufen. Man kann gewiss zugeben, dass diese Versuche nichts Sicheres gegen die Bedeutung des Sauerstoffmangels beweisen. Immerhin sind sie der Beachtung werth.

Zwingender scheinen mir aber die Darlegungen Türk's gegen die von Bettmann sowie Kuhn und Aldenhowen verfochtene Theorie der Arsenwirkung zu sprechen: Bei der Biermer'schen Anämie gehen stets grosse Mengen rother Blutscheiben zu Grunde, und es besteht stets eine starke, oft geradezu extreme Verminderung der Sauerstoffträger im strömenden Blute. Ebenso ist das Material zur Neubildung von Erythro-

1) Türk, Klinische Hämatologie. 1912. Bd. 2. H. 2.
2) Itami, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 62.
3) Ritz, Folia haematol. Bd. 8. S. 186.
4) Hess und Saxl, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 107.
5) Reusch, Sauerstoffmangel und Blutbildung. Inaug.-Diss. Freiburg 1911.



cyten stets im Ueberschuss vorhanden. Man denke nur an die Hämosiderose der parenchymatösen Organe der Bauchhöhle! Trotzdem ist allem Anscheine nach Arsenik auch in solchen Fällen oft von Nutzen. Man kann sich nun aber ohne Zwang sehr schwer denken, dass ein weiterer, durch die Arsengaben ausgelöster hämolytischer Zerfall der circulirenden Blutscheiben die günstige Wirkung entfaltet; denn jene gehen ja auch schon ohne Arseninjection in Masse zu Grunde. Eher wäre an eine directe Wirkung auf das Knochenmark zu denken, wie das auch den Anschauungen von Gottlieb und Meyer[1]) und Heinz[2]) entspricht.

Gegen die scheinbar recht beweisenden Sauerstoffinhalationsversuche von Kuhn lässt sich ebenfalls ein Einwand erheben: es sprechen viele Befunde dafür, dass eine veränderte Athemmechanik die Vertheilung der Blutscheiben zu ändern vermag. Es sei hier an die Versuche von Bence[3]) erinnert. Bence beobachtete ein Absinken der Erythrocytenzahl bei Kranken mit Erythraemia rubra nach Inhalation von Sauerstoff. Er erklärte diese Erscheinung durch die Annahme, bei diesen Kranken bestände in Folge Abartung des Hämoglobins Sauerstoffmangel. Die Vermehrung der Erythrocyten sei die Abwehrreaction auf diesen Reiz. Sorgt man für reichliche Sauerstoffzufuhr, so bedarf der Organismus nicht mehr einer so grossen Blutkörperzahl, er kann sein Sauerstoffbedürfniss decken. Als Folge stellt sich eine Abnahme der Erythrocytenzahl ein.

Nun weiss man aber durch neuere Untersuchungen[4]), dass das Hämoglobin der Kranken mit Erythrämie gar nicht minderwerthig oder in seiner Aufnahmefähigkeit für Sauerstoff geschädigt ist. Es besteht bei jenen Kranken also wahrscheinlich überhaupt gar kein Sauerstoffmangel, und er wäre gezwungen, die Vermehrung der rothen Blutscheiben als Abwehrreaction zu deuten. Offenbar haben hier die Sauerstoffinhalationen nur die Vertheilung der rothen Zellen im Blutstrom geändert, und es liegt nicht fern, Aehnliches auch für die Versuche Kuhn's anzunehmen.

Auch experimentelle Beobachtungen von Stockman und Charteris[5]) decken sich nicht ganz mit den Befunden Bettmann's. Diese Autoren sahen nach kleinen, häufig wiederholten Arseninjectionen im Knochenmark keine deutliche Vermehrung der Erythroblasten, während die myeloischen Elemente vermehrt erschienen. Eine Zunahme des Hämoglobingehaltes oder der Erythrocyten des strömenden Blutes trat nie deutlich hervor. Grosse Arsengaben riefen Degenerationsstörungen in den blutbildenden Organen hervor. Es trat peripher die schon von Bettmann beobachtete Arsenanämie auf. Auf die Art der Arsenwirkung lassen diese Beobachtungen keinen sicheren Schluss zu. Auch die Beob-

1) Gottlieb und Meyer, Experim. Pharm. 1911. 2. Aufl.
2) Heinz, Experim. Path. u. Pharm. Bd. 1. S. 442.
3) Bence, Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 1451.
4) z. B. Morawitz und Röhmer, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 94. — Senator, Monographie. Hirschwald, Berlin 1911.
5) Stockman and Charteris, Journ. of Path. and Bacteriol. 1903. p. 443.

achtungen von Stockman und Greig[1]) mit kleinen Arsendosen, die den therapeutischen entsprechen, sind nicht ganz eindeutig. Bei Kaninchen ändert sich während der Behandlung Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt des Blutes nicht wesentlich. Dagegen beobachteten die Autoren eine gewisse Hyperämie des Knochenmarkes, die vielleicht für eine Reizwirkung sprechen könnte. Doch kann dieser Befund natürlich keinen sicheren Aufschluss über die Art der Arsenwirkung geben.

Es erscheint hiernach erwünscht, die Frage des Mechanismus der Arsenwirkung einer neuen experimentellen Bearbeitung zu unterziehen.

Die Versuche, über die im Folgenden berichtet werden soll, sind zur Prüfung der von Bettmann und Kuhn aufgestellten Hypothese angestellt. Wenn es richtig ist, dass Arsenik rothe Blutzellen zerstört, so kann man nicht mit Sicherheit bei mit Arsen behandelten Thieren eine Aenderung der Blutkörperchenzahlen im strömenden Blute erwarten. Je nachdem, ob der Untergang oder die Neubildung überwiegt, wird man bald eine Abnahme, bald eine Zunahme erhalten können. Wenn endlich die Neubildung dem Zerfall entspricht, bleibt die Zahl gleich. Auf dem Wege der Zählung ist also schwerlich etwas Bestimmtes zu erfahren. Wohl aber wird eine andere Aenderung nachweisbar sein müssen, wenn jene Anschauung zu Recht besteht: Das Leben der einzelnen Blutscheiben ist unter Arsenwirkung verkürzt, alle Vorgänge, die mit Neubildung und Zerfall zusammenhängen, laufen schneller ab, als in der Norm. Obwohl also die Zahl der Blutscheiben gleich bleiben kann, ist sie unter Arseneinwirkung doch die Resultante zweier quantitativ erheblich über das normale Maass hinaus gesteigerter Vorgänge. Quincke[2]) schätzt die Lebensdauer eines Erythrocyten unter normalen Verhältnissen auf vier Wochen. Der einzige Anhaltspunkt für die Beurtheilung giebt allerdings die Menge des gebildeten Gallenfarbstoffs. Unter Arseneinwirkung müsste sich die Lebensdauer verkürzen. Hat man nun irgend eine Möglichkeit den beschleunigten Blutumsatz sicher zu erkennen?

Dafür besitzen wir in der That mehrere Anhaltspunkte: Der erste wäre eine genaue morphologische Untersuchung des Blutes. Die Anwesenheit kernhaltiger oder polychromatischer Erythrocyten wäre für eine beschleunigte Blutbildung zu verwerthen. Schon die früheren Untersucher haben in den oben citirten Arbeiten auf das morphologische Blutbild geachtet, ohne freilich zu ganz sicheren Resultaten kommen zu können. Nun besitzen wir aber seit den Untersuchungen von Morawitz u. Pratt, Warburg, Itami[3]) u. A. eine andere Methode, die es mit noch grösserer Sicherheit gestattet, eine beschleunigte Blutbildung zu erkennen. Das ist die Methode der Sauerstoffzehrung. Wie die oben erwähnten Autoren gezeigt haben, athmen die Erythrocyten des circulirenden Blutes unter normalen Verhältnissen nicht oder doch nicht erheblich. Stellt man daher normales Blut unter aseptischen Cautelen unter Luftabschluss in den Brutschrank, so ändert es im Verlaufe vieler Stunden seine Farbe nicht.

1) Stockman and Greig, Journ. of Physiol. Bd. 23.
2) Quincke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 20, 25 u. 27.
3) Vergl. Morawitz u. Itami, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 100.



Wenn man es dann gasanalytisch untersucht, so ergiebt sich, dass nur ein sehr geringer Antheil des an Hämoglobin gebundenen Sauerstoffs während mehrerer Stunden im Brutschranke verschwunden ist. Man ist berechtigt, diese schon im normalen Blute beobachtete, aber quantitativ nur sehr geringfügige Sauerstoffzehrung in der Hauptsache auf den Stoffwechsel der Leukocyten zu beziehen. Ganz anders liegen die Dinge bei Anämien. Dort kann in relativ kurzer Zeit der Upttheil oder sogar der gesammte Sauerstoff verschwinden. Das Blut ist dann völlig reducirt, es erscheint dunkel. Statt des Sauerstoffes findet man eine dem etwa entsprechende Menge Kohlensäure. Durch verschiedenartig variirte Versuche konnte sicher festgestellt werden, dass diese Athmung des Blutes Ausdruck ist des Gaswechsels junger Erythrocyten. Wir haben also in der Methode der Sauerstoffzehrung ein Verfahren vor uns, das uns gestattet, die Anwesenheit junger, aber schon kernloser Erythrocyten im Blute zu erkennen. Damit gewinnen wir einen Anhaltspunkt zur Beurtheilung der Intensität regenerativer Vorgänge. Es hat sich dabei gezeigt, dass die Methode der Sauerstoffzehrung uns bisweilen noch gestattet, gesteigerte Regenerationsvorgänge zu erkennen, wenn alle morphologischen Kriterien versagen, wenn also weder kernhaltige, noch auch polychromatische Erythrocyten im Blute zu finden sind. Masing[1]) hat aber gezeigt, dass in diesem stark athmenden Blute Anämischer der organisch gebundene Phosphor vermehrt ist. Wahrscheinlich hat man darin einen Ausdruck der Anwesenheit der Reste von Kernsubstanzen zu sehen, die allerdings morphologisch nicht mehr wahrnehmbar sind.

Wenn Arsenik also wirklich einen beschleunigten Ablauf der Regenerations- und Degenerationsvorgänge im Blute veranlasst, bei dem unbedingt mehr junge Erythrocyten kreisen, als im normalen Blute, so ist zu erwarten, dass man ihn mit der Methode der Sauerstoffzehrung wird aufdecken können. Man muss dann unter dem Einflusse der Arsenwirkung eine Zunahme der Sauerstoffzehrung erwarten.

Die dritte Möglichkeit, Einblicke in den Stoffwechsel des Blutes zu erhalten, bietet, wie schon Quincke[2]) zeigte, und wie später Hunter[3]) und viele Andere bestätigten, die Bestimmung des Eisengehaltes in Leber und Milz. Jeder Blutzerfall im Organismus führt, wenn er höhere Grade erreicht, zur Hämosiderosis dieser Organe. Fehlt die Vermehrung des Eisengehaltes, so wird man einen beschleunigten Blutzerfall als sehr zweifelhaft ansehen müssen.

Ich habe, von diesen Ueberlegungen ausgehend, bei Hunden, die unter Arsenwirkung gesetzt wurden, Folgendes untersucht:

1. Die morphologische Zusammensetzung ihres Blutes.
2. Die Sauerstoffzehrung des Blutes vor, während und nach der Arsenwirkung.
3. Den Eisengehalt der Milz und Leber von Hunden, die unter Arsenwirkung gestanden hatten. Mit den nöthigen Controluntersuchungen an normalen Hunden.

1) Masing, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 66. S. 71.

2) Quincke, l. c.

3) Hunter, Severest anaemias. Vol. I. London 1909.



Die Versuche wurden ausschliesslich an Hunden ausgeführt. Es geschah das aus folgendem Grunde: Zur Untersuchung der Sauerstoffzehrung braucht man rund 10 ccm Blut. Da diese Untersuchungen, wie die Tabellen zeigen, alle 3—5 Tage ausgeführt wurden, war der Blutverlust der Thiere recht erheblich. Nun hat aber Itami[1]) nachgewiesen, dass schon relativ kleine Blutverluste bei Kaninchen die Sauerstoffzehrung des Blutes bedeutend steigern. Um diese Fehlermöglichkeit auszuschalten, habe ich möglichst grosse Hunde gewählt. Indessen ist es mir auch auf diese Weise nicht völlig gelungen, die Wirkung der kleinen, aber häufig wiederholten Aderlässe ganz auszuschalten, wie später gezeigt werden soll.

Die Versuchsanordnung war folgende: Die Hunde A (17 kg schwer) und B (27 kg) erhielten, nachdem ein genauer Blutstatus erhoben worden war, während 4—6 Wochen subcutan steigende Dosen einer 1 proc. wässerigen Lösung von Acidum arsenicosum. Der Blutstatus erstreckte sich auf den Hämoglobingehalt, die Zählung der rothen Blutscheiben und auf mikroskopische Untersuchung einiger nach Leishman gefärbter Präparate. Der Hämoglobingehalt wurde nach Sahli bestimmt, und zwar stets mit demselben Hämoglobinometer. Ferner erstreckte sich die Blutuntersuchung auch noch auf die Bestimmung der Sauerstoffzehrung, die genau nach dem von Morawitz u. Itami ausführlich beschriebenen Verfahren ermittelt wurde. Es kann darauf verwiesen werden. Hier mag nur bemerkt sein, dass jeder für den Sauerstoff ermittelten Zahl eine Doppelbestimmung zu Grunde liegt. Durchweg kam die Haldane-Barcroft'sche Ferricyanidmethode zur Anwendung.

Ueber die Grösse der Arsengaben unterrichten die beiden Tabellen. Hier mag nur bemerkt werden, dass im Laufe des Versuches trotz strengster Asepsis doch bei beiden Hunden wiederholt Infiltrate an den Injectionsstellen auftraten, die zuletzt sogar zur Bildung kleiner Abscesse führten. Diese Abscesse heilten erst nach Aussetzen der Arseninjectionen. Es erscheint auffallend, dass die Infiltrate und Abscesse nur gegen Ende des Versuches bei hohen Arsendosen beobachtet wurden, obwohl ich gerade mit Auftreten der Infiltrate die Asepsis viel sorgfältiger wahrnahm, als im Anfang der Versuche. Die Heilung der Geschwüre nach Aussetzen der Arseninjectionen ging auch ungemein schnell von Statten, während sie vorher sich als recht torpid erwiesen hatten. Es ist nun recht wahrscheinlich, dass die chronische Arsenintoxication für das Auftreten und Persistiren dieser Infiltrationen und Ulcerationen bedeutungsvoll war, und dass bakterielle Infection dabei keine Rolle spielte.

Mit Steigerung der Arsendosen verloren die Hunde ein wenig ihren Appetit, nahmen an Gewicht ab und wurden weniger munter. Alle Erscheinungen verschwanden schnell mit Aussetzen des Arsenik.

Jeden 3. Tag wurde den Hunden je etwa 10 ccm Blut durch Punction der Vena jugularis entnommen, und in der oben beschriebenen Weise untersucht.

Die Tabellen I und II unterrichten über den Ablauf dieser Versuche.

Die Deutung der beiden Tabellen bietet einige Schwierigkeiten. Zunächst geht klar aus ihnen die Thatsache hervor, die schon durch Bettmann und andere Untersucher festgestellt worden war: hohe Arsendosen rufen eine Anämie hervor, die Arsenanämie. Diese ist besonders bei Hund A ausgesprochen. Die Zahl der Erythrocyten sank von rund 9 auf etwa $7^1/_2$ Millionen gegen Ende des Versuches. In noch höherem Grade nahm der Hämoglobingehalt ab. Er sank von rund 86 auf etwa 65. Eine Erhöhung des Färbeindex der Erythrocythen, der sonst

1) Itami, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 62.



Tabelle I. Hund A. 17,2 kg.

Datum	Acid. arsenicos. in mg	Blutentnahme in ccm	Hämoglobingehalt nach Sahli	Erythrocyten in Mill.	Kernhaltige Elemente in 1 cmm	Sauerstoffgehalt in Vol.-pCt.		Sauerstoffzehrung in pCt.	Kernhaltige Rothe	Polychromasie
						frisch	nach 5 Std.			
20. 9.	—	20	86	9,1	7 000	23,80	21,56	9,9	—	—
27. 11.	0,5	10	74	8,3	6 565	22,22	19,02	10,4	—	+ schwach
30. 11.	0,7	13	75	8.29	4 866	22,51	20,69	7,1	—	+ „
4. 12.	0,9	13	75	9,0	4 830	21,39	17,88	16,4	—	+ „
7. 12.	1,2	13	75,5	7,7	9 140	20,08	18,64	7,2	—	+ „
11. 12.	1,6	10	69	8,2	3 620	19,23	15,82	17,7	—	+ „
14. 12.	1,9	12	70	8,1	5 200	19,61	18,17	7,6	—	+ „
18. 12.	2,3	10	75	8,29	5 730	21,79	19,72	9,5	—	— „
21. 12.	2,6	12	71,5	8,5	4 950	20,67	19,24	7	—	+ „
28. 12.	3.3	12	73	8,48	7 030	20,26	18,98	6,3	—	+ „
3. 1.	3,9	12	61,5	7,25	20 290	16,80	12,13	27,8	—	+ „
6. 1.	4,2	11	61,5	7,6	16 570	17,43	15,60	10,5	—	+ „
9. 1.	4,5	11	72,5	8,6	7 030	20,24	18,70	7,6	—	+ „
12. 1.	4,5	11	66	7,35	22 590	18,11	13,865	23,5	—	+ „
16. 1.	4,5	11	66,5	7,96	10 040	18,40	15,83	13,9	—	+ „

Tabelle II. Hund B, 27,0 kg.

Datum	Acid. arsenicos. in mg	Blutentnahme in ccm	Hämoglobingehalt nach Sahli	Erythrocyten in Mill.	Kernhaltige Elemente in 1 cmm	Sauerstoffgehalt in Vol.-pCt.		Sauerstoffzehrung in pCt.	Kernhaltige Rothe	Polychromasie
						frisch	nach 5 Std.			
22. 11.	—	20	90	8,57	11 900	22,75	20,58	9,5	—	—
25. 11.	—	15	85,5	8.3	12 680	22,99	21,91	4,7	—	—
28. 11.	—	15	88	8,32	15 020	24,22	22,69	6,3	—	—
1. 12.	—	13	86,5	7,2	13 100	23,27	20,48	12,0	—	—
5. 12.	—	13	89	8,1	12 900	23,37	22,69	2,9	—	+
9. 12.	—	10	85,5	8,17	11 560	24,28	22,59	6,9	—	—
12. 12.	0,7	10	81,5	8,1	10 160	23,25	21,06	9,4	—	—
15. 12.	1,0	12	85	8,1	9 770	22,79	20,94	8,1	—	—
19. 12.	1,4	10	78,5	7,4	8 800	21,12	19,37	8,3	—	—
22. 12.	2,0	12	79	7,59	11 560	22,14	20,51	7,4	—	+
29. 12.	3,4	10	81,5	8,15	6 470	22,82	21,51	5,7	—	—
2. 1.	4,2	12	81	7,9	11 620	23,33	20,51	12,1	+	—
5. 1.	4,8	12	76	7,65	14 670	21,28	19,58	8,0	+	+
8. 1.	5,0	11	86	8,28	13 210	23,41	19.72	15,6	+	+
11. 1.	5,0	11	87,5	8,3	12 190	24,04	21,45	10,7	+	+
17. 1.	—	11	71	7,4	10 080	21,61	18,27	15,4	+	+

bei hämolytischen Anämien die Regel zu sein pflegt, wird vermisst. Der Färbeindex geht sogar ein wenig herunter. Mit dem Eintreten einer deutlichen Anämie verstärkt sich auch die Sauerstoffzehrung. Während sie vor Beginn des Versuches nur rund 10 pCt. des Sauerstoffgehaltes beträgt, steigt sie gegen Ende mehrfach auf mehr als das Doppelte dieses Werthes. Das ist ein sicheres Zeichen für eine beschleunigte Blutbildung; denn die Leukocytose, die mehrfach jene Schwankungen begleitet, kann, wie vielfache frühere Versuche ergeben, jene starken Schwankungen des Sauerstoffverbrauches nicht erklären. Es liegt eine Athmung junger rother Blutzellen vor. Morphologisch bot das Blut bei Hund A nur die

Erscheinungen einer quantitativ nicht sehr erheblichen Polychromasie, Erythroblasten wurden niemals gefunden.

Principiell ähnlich, wenn auch weniger ausgeprägt, sind die Veränderungen bei Hund B, der etwa die gleichen Arsendosen erhielt, aber wesentlich schwerer war. Auch hier sehen wir unter dem Einflusse hoher Arsengaben eine mässige Anämie entstehen. Eine eindeutige Aenderung des Färbeindex lässt sich nicht feststellen. Er bleibt ungefähr normal. Die Sauerstoffzehrung steigt auch hier, wenn auch nur in geringem Grade. Morphologisch fand sich hier eine mässige Polychromasie und, in den späteren Stadien des Versuches, vereinzelte Erythroblasten.

Hiernach darf es wohl in Uebereinstimmung mit älteren Beobachtungen als sichergestellt angesehen werden, dass Arsen in grossen, toxischen Gaben eine Anämie hervorruft. Die Anämie entsteht nicht durch verminderte Knochenmarksthätigkeit. Im Gegentheil! Es treten ziemlich lebhafte Regenerationserscheinungen hervor. In unseren beiden Fällen machen diese sich zum Theil schon morphologisch bemerkbar. Bei Hund B waren gegen Ende des Versuches stets spärliche Erythroblasten, meist auch polychromatische Erythrocyten zu finden. Letztere fanden sich auch bei Hund A. Wenn man auch, besonders bei Hunden mit der Bewerthung dieser Zeichen einer beschleunigten Blutbildung, besonders mit der Polychromasie, recht vorsichtig sein soll, so kann man sie hier um so unbedenklicher in diesem Sinne verwenden, als uns die Sauerstoffzehrung den sicheren Beweis liefert, dass im Blute in der That mehr junge Erythrocyten kreisen, als unter normalen Verhältnissen. Die Arsenanämie bei hohen, toxischen Arsendosen geht also sicher mit ziemlich lebhaften Regenerationsvorgängen einher. Sie ist wohl als eine hämolytische Anämie zu deuten. Allerdings fehlte in beiden Versuchen das Characteristicum der hämolytischen Anämie, eine Erhöhung des Färbeindex. Bei B blieb der Index ungefähr gleich, bei A war er sogar etwas herabgesetzt. Indessen glaube ich nicht, dass diese Erscheinung an dem Gesammturtheil irgend etwas zu ändern vermag.

Soweit würden also meine Beobachtungen recht gut zu der von Bettmann und Kuhn vertretenen Theorie der Arsenwirkung stimmen. Aber es ist doch ein weiter Schritt von der Uebertragung der mit toxischen Arsengaben gewonnenen Befunde auf Beobachtungen am Menschen, die unter therapeutischen Arsengaben standen. Uns interessirt hier nicht in erster Reihe, ob hohe Arsengaben eine Anämie hervorrufen können, und wie sich die Regeneration dabei verhält. Vielmehr handelt es sich um die Entscheidung der Frage, ob therapeutische Arsendosen, ohne eine deutliche Anämie hervorzurufen, Blutuntergang und Blutbildung beschleunigen, den gesammten Stoffwechsel der Erythrocyten in einem schnelleren Tempo ablaufen lassen.

Eine Antwort hierauf ist aus den Tabellen viel schwerer zu geben. Betrachtet man die ersten Tage und Wochen der Arsenversuche, in denen eine deutliche Anämie noch nicht eingetreten war, so sieht man wohl, dass die Sauerstoffzehrung mehrfach ziemlich hohe Werthe erreichte oder erhebliche Schwankungen aufwies, die stärker sind, als sie nach Erfahrungen



von Itami bei normalen Thieren vorkommen. Man darf hierbei aber die alle 3 Tage wiederholten Venaesectionen nicht aus dem Auge lassen. Es erschien mir daher erwünscht, einen Controlversuch in der Weise auszuführen, dass ich bei einem Hunde, der kein Arsen erhielt, alle 3 Tage in gleicher Weise einen kleinen Aderlass ausführte und alle übrigen Bestimmungen genau in derselben Art ausführte, wie in den ersten Versuchen. Fanden sich auch hier dieselben Schwankungen der Sauerstoffzehrung, so waren diese nicht auf die Arseninjectionen, sondern mit viel mehr Berechtigung auf die so häufig wiederholten Aderlässe zu beziehen. Die Tabelle III giebt das Resultat dieses Controlversuches wieder.

Tabelle III. Hund C, 17 kg.

Datum	Hb-Gehalt in pCt. nach Sahli	Rothe Blutkörperchen in 1 ccm (Mill.)	Kernhaltige Elemente in 1 cmm	Sauerstoffgehalt in Vol.-pCt. frisch	Sauerstoffgehalt in Vol.-pCt. nach 5 Std. im Thermostat.	Sauerstoffzehrung in pCt.	Kernhaltige Rothe	Polychromatoph. Rothe	Volumen des entnommen. Blutes
15. 1.	59	5,8	4 900	16,675	16,035	3,8	—	—	10
18. 1.	59	5,5	11 330	16,395	15,38	7,2	—	—	11
22. 1.	64	6,1	4 200	17,965	16,995	5,5	—	—	11
26. 1.	64	6,0	8 120	17,655	16,435	6,9	—	—	11
30. 1.	61	6,0	8 570	18,675	16,035	14,1	—	—	11
3. 2.	63	6,1	9 120	18,845	16,64	11,7	—	—	11
6. 2.	61	6,7	12 890	16,52	15,40	6,7	—	—	11
10. 2.	61	6,1	7 320	18,535	17,635	4,9	—	—	11
13. 2.	60	6,0	6 550	18,235	15,63	14,3	—	—	11
16. 2.	58	6,0	4 580	16,445	14,955	9,1	—	—	11
22. 2.	58	5,8	11 410	18,625	14,95	19,7	—	—	12

Es finden sich, wie ein Ueberblick über den viertletzten Stab der Tabelle zeigt, bei dem Controlthier C genau dieselben Schwankungen des Sauerstoffverbrauches, wie bei A und B, obwohl das Thier kein Arsenik erhielt und eine Anämie nicht zur Ausbildung gelangte. Es liegt daher sehr nahe, diese Schwankungen mit den kleinen, aber häufig wiederholten Aderlässen in Zusammenhang zu bringen. Sie haben wahrscheinlich mit einer Arsenwirkung nichts zu thun.

Um diese störende Wirkung der Aderlässe möglichst auszuschalten, habe ich noch eine Versuchsreihe unternommen, bei der die Blutentnahme nur alle 5 Tage stattfand. Zu dieser Versuchsreihe wurden Hund A, B und das Controlthier C verwandt, nachdem etwa 1 Monat nach Abschluss der ersten Versuchsreihe verflossen war. Die Tabellen IV bis VI geben über diese Versuche Auskunft.

Bei keinem der drei Thiere ist eine Anämie aufgetreten. Im Gegentheil, Hämoglobingehalt und Blutkörperchenzahl hat sich im Durchschnitt bei allen drei Thieren ein wenig gehoben. Das Ausbleiben der Arsenanämie bei Hund A und B ist auffallend, denn es wurden grössere Dosen Arsen injicirt, als in der ersten, nur etwa einen Monat zurückliegenden Versuchsreihe. Es scheint hier also auch bei subcutaner Darreichung eine gewisse Gewöhnung an Arsen eingetreten zu sein. Das würde nicht in Einklang stehen mit den Anschauungen über Arsengewöhnung, die von



Tabelle IV. Hund A, 17,2 kg.

Datum	Acid. arsenicos. in mg	Blutentnahme in ccm	Hämoglobin nach Sahli	Erythrocyten in Mill.	Kernhaltige Elemente in 1 cmm	Sauerstoffgehalt in Vol.-pCt. frisch	Sauerstoffgehalt in Vol.-pCt. nach 5 Std.	Sauerstoffzehrung in pCt.	Erythroblasten	Polychromasie
23. 1.	—	11	82,5	9,7	7 140	23,18	21,08	5,9	—	+
31. 1.	—	11	79,5	8,7	7 810	21,53	19,04	11,6	—	+
14. 2.	—	11	80	8,7	6 530	22,81	20,92	8,3	—	+
28. 2.	2,0	11	85,5	8,94	10 500	22,43	20,61	8.1	—	—
4. 3.	3,25	10	84.5	9,13	6 700	24,29	22,03	9,3	—	+
9. 3.	4,5	11	84,5	8,42	9 550	22,86	21,71	5,0	—	—
15. 3.	5,0	10	89	8,97	5 580	25,09	23,99	4,4	—	—
20. 3.	7,0	10	85	8,78	5 230	24,09	21,93	8,9	—	+
25. 3.	8,0	10	87,9	8,4	6 600	22,23	20,23	8,2	—	+

Tabelle V. Hund B, 27 kg.

Datum	Acid. arsenicos. in mg	Blutentnahme in ccm	Hämoglobin nach Sahli	Erythrocyten in Mill.	Kernhaltige Elemente in 1 cmm	Sauerstoffgehalt in Vol.-pCt. frisch	Sauerstoffgehalt in Vol.-pCt. nach 5 Std.	Sauerstoffzehrung in pCt.	Erythroblasten	Polychromasie
24. 1.	—	11	72,5	7,0	10 150	20.57	19,32	6,1	+	—
1. 2.	—	11	78	7.5	18 000	21,75	19,21	11,7	—	—
15. 2.	—	11	78	7,88	10 810	22.85	21,39	4,4	—	—
29. 2.	2,25	12	82	7,5	12 800	21,83	20,19	7.5	+	+
5. 3.	3,5	10	81	8,0	9 560	23,67	21,94	6,5	—	+
11. 3.	5,0	11	82,5	7,8	13 700	24,51	21,53	12,1	—	+
16. 3.	5.0	10	83	8,4	10 700	24.97	20,37	18,4	+	+
21. 3.	5,0	10	80,5	7,97	7 600	23,94	21,31	11,1	+	+
26. 3.	10,0	10	84	8,3	12 300	23,88	22,81	4,4	+	+

Tabelle VI. Hund C, 17 kg. Controlversuch.

Datum	Acid. arsenicos. in mg	Blutentnahme in ccm	Hämoglobin nach Sahli	Erythrocyten in Mill.	Kernhaltige Elemente in 1 cmm	Sauerstoffgehalt in Vol.-pCt. frisch	Sauerstoffgehalt in Vol.-pCt. nach 5 Std.	Sauerstoffzehrung in pCt.	Erythroblasten	Polychromasie
1. 3.	—	11	61,5	7,0	9 300	19,21	17,78	7,4	—	—
6. 3.	—	11	61	7.1	9 210	20,71	18,53	10,5	—	+
12. 3.	—	12	61	6,28	10 900	19,52	17,76	9,0	—	—
18. 3.	—	10	67	7,5	7 400	20,44	18,22	10,9	—	—
23. 3.	—	10	70,5	7,5	9 700	21.12	19,37	12,4	—	—
27. 3.	—	10	72,5	7,27	6 160	21,00	19,09	9,1	—	+

Cloëtta[1]) begründet worden sind. Weitere Untersuchungen über diese Frage, die ich bereits begonnen habe, sind daher erwünscht.

Besonderen Werth möchte ich in dieser Versuchsreihe auf die Zahlen für die Sauerstoffzehrung legen. Bei Hund A wird jede, auch noch so bescheidene Steigerung des Sauerstoffverbrauchs völlig vermisst. Auch die Anfangs regelmässig nachweisbare Polychromasie schwindet trotz schneller Steigerung der Arsengaben mehr und mehr. Bei Hund A können wir in diesem Versuche vermehrten Untergang und vermehrte Neubildung rother Blutzellen unter Arsenwirkung mit Sicherheit ausschliessen.

Auch bei Hund B sind die Resultate, wie ich wohl sagen muss, negativ. Ein einziges Mal findet sich eine geringe Erhebung des Sauerstoffverbrauches über die bei dem Controlhund C beobachteten Werthe, um aber alsbald, trotz Steigerung der Arsendosen, wieder herabzugehen. Auf das Auftreten einiger Erythroblasten und polychromatischer Zellen ist wohl kein sehr grosser Werth zu legen. Hund B hatte von Anfang an stets einige Erythroblasten im Blute, wie man das ja bei Hunden oft sieht. Hund B wurde am Ende dieses Versuches getödtet und seine

1) Cloëtta, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 54. S. 196.

Organe auf ihren Eisengehalt untersucht. Ueber diese Befunde wird später berichtet werden.

Diese Versuchsreihe ergiebt also Folgendes: Arsendosen, die keine Arsenanämie nach sich ziehen, befördern den Stoffwechsel des Blutes nicht. Man findet keine sicheren Anzeichen dafür, dass Neubildung und Verbrauch rother Blutscheiben unter Einwirkung von Arseninjectionen wesentlich gesteigert sind.

Nun habe ich endlich noch eine Versuchsreihe mit subcutaner Injection von Atoxyl ausgeführt. Dieses Präparat hatte Kuhn und Aldenhoven zu ihren Versuchen an Meerschweinchen gedient.

Als Controlthier fand der Hund A Verwendung. Er hatte sich in den 4—5 Wochen seit Abbrechen des letzten Arsenversuches stets wohl befunden. Als Versuchsthiere dienten Hund C (17 kg) und Hund D (10 kg). Die Tabellen VII—IX geben eine Uebersicht über den Versuch, der genau so angelegt war, wie die früheren.

Die Anfangsdosis des Atoxyls betrug 0,01 g. Die Dosis wurde täglich um 0,01 g gesteigert. Die Verabreichung geschah subcutan. Bei Hund C betrug die Dauer des Versuches 20 Tage, die höchste Dosis also 0,2 g. Hund D konnte nur 12 Tage im Versuche behalten werden. Bei einer Dosis von 0,12 g Atoxyl trat Erbrechen ein. Die Injectionen wurden ausgesetzt. Doch ging der Hund, ohne sich zu erholen, nach einer Woche zu Grunde. Seine Organe wurden auf Eisen verarbeitet, ebenso die von Hund C, der nach Abschluss des Atoxylversuches getödtet wurde. Das Atoxyl wurde stets subcutan verabfolgt. Eine Blutuntersuchung wurde wöchentlich einmal vorgenommen.

Tabelle VII. Hund C, 17 kg. Dauer der Atoxylbehandlung 23. 4. bis 14. 5.

Datum	Atoxyl in g	Blutentnahme in ccm	Hämoglobingehalt nach Sahli	Erythrocyten im cmm	Kernhaltige Elemente im cmm	Sauerstoffgehalt frisch	Sauerstoffgehalt nach 5 St. im Thermostat.	Sauerstoffzehrung in pCt.	Erythroblasten	Polychromasie
18. 4.	—	10	68	7,0	8 520	20,79	18,10	12,9	—	—
23. 4.	—	10	67	7,3	12 300	22,20	20,40	8,1	—	—
30. 4.	0,07	10	75	6,9	12 700	20,02	18,0	10,2	—	—
7. 5.	0,13	10	77,5	8,16	8 120	23,13	20,47	11,5	—	—
14. 5.	0,2	10	77	8,4	14 840	22,77	20,89	8,3	—	—
21. 5.	—	10	83	7,49	9 150	25,03	23,2	7,3	—	—

Tabelle VIII. Hund C, 10,15 kg. Dauer der Atoxylbehandlung vom 25 4. bis 7. 5. † 14. 5.

Datum	Atoxyl in g	Blutentnahme in ccm	Hämoglobingehalt nach Sahli	Erythrocyten im cmm	Kernhaltige Elemente im cmm	Sauerstoffgehalt frisch	Sauerstoffgehalt nach 5 St. im Thermostat.	Sauerstoffzehrung in pCt.	Erythroblasten	Polychromasie
25. 4.	—	10	83,5	7,3	9 660	22,77	20,84	8,5	—	—
2. 5.	0,07	10	80,0	6,2	4 980	20,79	19,44	5,1	—	—
9. 5.	—	10	75,5	7,39	18 060	22,70	19,83	12,6	—	+

Tabelle IX. Hund A, 17,2 kg. Controlversuch.

Datum	Atoxyl in g	Blutentnahme in ccm	Hämoglobingehalt nach Sahli	Erythrocyten im cmm	Kernhaltige Elemente im cmm	Sauerstoffgehalt frisch	Sauerstoffgehalt nach 5 St. im Thermostat.	Sauerstoffzehrung in pCt.	Erythroblasten	Polychromasie
27. 4.	—	10	82,5	8,8	8 180	24,23	22,95	5,3	—	—
4. 5.	—	10	91,5	9,0	4 980	25,26	23,68	6,2	—	—
11. 5.	—	10	87,5	8,5	9 760	24,77	20,89	8,3	—	—
20. 5.	—	10	85,5	8,3	7 200	24,85	23,14	6,9	—	—

Die in den vorstehenden Tabellen zusammengestellten Versuche lassen, wie es scheint, noch klarere Schlüsse zu, als die früheren. Die Atoxylinjectionen haben keine Anämie hervorgerufen. Bei dem Hunde C ist



während der Atoxylbehandlung sogar eine mässige Zunahme des Hämoglobins und der Erythrocyten eingetreten, ohne nennenswerthe Vermehrung der Sauerstoffzehrung und ohne Aenderung des morphologischen Blutbildes. Für einen beschleunigten Blutzerfall bei diesem Thier fehlen alle Anzeichen. Der Hund ertrug die hohen Atoxyldosen sehr gut, Intoxicationserscheinungen waren nicht zu bemerken.

Auch bei Hund D sind deutliche Aenderungen des Blutbildes nach dieser oder jener Richtung nicht vorhanden. Eine deutliche Arsenanämie hatte sich nicht entwickelt, obwohl sonstige schwere Vergiftungssymptome auftraten, die zu einem frühzeitigen Abbrechen des Versuches nöthigten.

Endlich habe ich noch durch Bestimmung des Eisengehaltes in Leber und Milz Anhaltspunkte für einen beschleunigten Abbau des Hämoglobins während der Arsenintoxication zu finden gesucht. Es ist selbstverständlich, dass man die Thiere nicht auf der Höhe einer mehr oder weniger schweren Arsenanämie tödten und verarbeiten darf. Denn dass die Arsenanämie eine hämolytische Anämie mit lebhafter Regeneration ist, glaube ich oben gezeigt zu haben. Man wird nach den Erfahrungen von Quincke und Hunter (l. c.) auch hier, wie bei den meisten hämolytischen Anämien, einen erhöhten Eisengehalt der parenchymatösen Organe erwarten dürfen. Das hätte nichts Ueberraschendes. Richtig ist es vielmehr, die Organe der Thiere nach Abschluss einer Arsenkur zu untersuchen, bei der eine stärkere Anämie nicht entstanden war. Nur dann können wir Aufschluss darüber erhalten, ob während einer solchen Behandlung der Untergang rother Blutzellen wirklich vermehrt und die Neubildung gesteigert ist. Finden sich vermehrte Eisendepots, so wird man die Anschauung von Bettmann und Kuhn, trotz der im Ganzen dagegen sprechenden Untersuchungen am lebenden Thier, nicht abweisen mögen. Im entgegengesetzten Falle gewinnt die Wahrscheinlichkeit einer anders gearteten Wirkung des Arseniks sehr an Gewicht.

Die in der Literatur vorliegenden Angaben über den Eisengehalt von Leber und Milz variiren sehr stark. Wahrscheinlich hängt das mit dem wechselnden Blutgehalt jener Organe zusammen. Bunge[1]) fand z. B. in den blutfreien Lebern von Katzen und Hunden — es handelte sich meist um junge Thiere — 0,01—0,355 pM. Eisen, auf die frische, mit 1 proc. Kochsalzlösung durchspülte Lebersubstanz berechnet. Auf 10 kg Körpergewicht berechnet, betrug die Eisenmenge der Leber 3,4—80,1 mg. Das sind enorme Unterschiede bei einem und demselben Untersucher. Nach Guillemonat und Lapicque[2]) betrug die Eisenmenge möglichst blutfreier Lebern beim Manne etwas mehr, beim Weibe weniger als 0,20 pM., auf das frische, wasserhaltige Organ bezogen. Höhere Zahlen verzeichnet Magnus-Levy[3]), der die Organe eines Selbstmörders untersuchte, nämlich 0,6 pM. in der Leber und 0,42 pM. in der Milz.

Für unseren Zweck sind die von Hunter (l. c.) angegebenen Zahlen besonders interessant.

1) Bunge, cit. nach Hammarsten, Physiol. Chemie. S. 361.

2) Guillemonat und Lapicque, cit. nach Albu und Neuberg, Mineralstoffwechsel.

3) Magnus-Levy, Biochem. Zeitschr. Bd. 24. 1910. S. 373.



Die folgende kleine Tabelle giebt eine Uebersicht über diese Werthe.

Eisenwerthe pro 100 g feuchter Substanz.

	Leber	Milz
Normal	80 mg	90—230 mg
Blutverluste	19 mg	23 mg
Hämolytische Anämie . . .	290 mg	—

Grosse Schwankungen waren also zu erwarten. Immerhin, wenn Arsen wirklich schon in therapeutischen Dosen ein starkes hämolytisches Gift ist, muss man wenigstens im Durchschnitt in Milz und Leber arsenvergifteter Thiere grössere Eisenmengen finden, als bei normalen Controlhunden.

Verarbeitet wurden die Organe von Hund B, C und D, die unmittelbar nach Abschluss eines Versuches getödtet wurden. Hund D starb spontan eine Woche nach Abschluss der letzten Atoxylkur. Hund C wurde nach Beendigung der Atoxyl-, Hund B unmittelbar nach der Arsensäurebehandlung getödtet. Als Controlthiere dienten die normalen Hunde I und II, die kein Arsenik erhalten hatten.

Die Organe wurden von der Aorta abdominalis her mit Kochsalzlösung so lange durchspült, bis sie ihre Blutfarbe verloren hatten. Bei der Milz gelang das freilich nur unvollkommen. Die herausgenommene Leber wurde dann noch weiterhin von der Pfortader her gründlich mit Kochsalzlösung durchgespült. Der wechselnde Wassergehalt rührt wohl von dieser Behandlung her. Organproben wurden feucht und trocken gewogen.

Das fein zerhackte Organ wurde dann bei 60° getrocknet und genau abgewogene Mengen nach der Neumann'schen Methode verascht. Die Eisenbestimmung geschah jodometrisch nach den bei Hoppe-Seyler und Thierfelder gegebenen Vorschriften. Dabei bediente ich mich der von Masing[1]) vorgeschlagenen Verbesserungen. Jede Bestimmung wurde doppelt, manche sogar vierfach ausgeführt. Die beiden kleinen Tabellen zeigen meine Resultate.

Milz.

	Wassergehalt in Gew.-pCt.	Eisen in 100 g frischen Org. mg	Gewicht des ganz. Organs	ganze Milz enthält Fe mg	auf 10 kg Körpergewicht Fe in mg
Hund B	76,29	27,59	53,1	14,65	5,42
Hund C	81,25	16,86	29,1	4,9	2,29
Hund D	—	20,72	29,2	6,05	5,96
Controlhund I . .	—	24,79	30,2	7,48	—
Controlhund II .	—	21,54	27,0	5,81	—

Leber.

	Wassergehalt in Gew.-pCt.	Fe in 100 g feuchter Substanz	Gewicht des ganz. Organs (frisch)	Fe in der ganzen Leber	Fe auf 10 kg Körpergewicht in mg
Hund B	84,41	5,48	391 g	21,52	7,97
Hund C	78,54	10,64	395 g	53,87	31,68
Hund D	—	10,26	340 g	34,88	34,36
Controlhund I . .	71,79	27,58	384 g	105,90	—

1) Masing, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 98. S. 122.



Sehr gute Uebereinstimmung zeigen die Eisenbestimmungen in der Milz, obwohl es, wie erwähnt, nicht möglich ist, die Milz ganz oder nahezu ganz blutfrei zu waschen. Die Milz enthält, wie ersichtlich, bei Arsenthieren nicht mehr Eisen, als bei Normalthieren. Ein schwerwiegender Einwand gegen die Lehre von der blutzerstörenden Wirkung des Arseniks in therapeutischen Dosen! Denn, wie besonders Hunter zeigte, nimmt der Eisengehalt der Milz bei allen toxischen experimentellen Anämien zu. Nur bei der perniciösen Anämie des Menschen soll die Zunahme fehlen oder doch unerheblich sein, da hier der Blutzerfall nach Hunter sich vorwiegend im Pfortadergebiet abspielt.

Eine sehr schlechte Uebereinstimmung zeigen die Eisenbestimmungen in der Leber. Versuchsfehler kann ich ausschliessen, da ich manche Bestimmungen viermal mit dem gleichen Resultat gemacht habe. Aber auch hier liegen alle, an den Arsenthieren gewonnenen Werthe tiefer als beim Normalhund. Von einer Anhäufung eisenhaltiger Zerfallsprodukte rother Blutscheiben in der Leber kann also hier gar keine Rede sein. Schwer ist aber die Frage zu entscheiden, warum die Werthe bei den Arsenthieren nicht wenigstens etwa die Norm erreichen. Es ist wohl möglich, dass die als Folge der Arsenintoxication besonders bei Hund B aufgetretene mangelhafte Nahrungsaufnahme dafür verantwortlich gemacht werden darf.

Jedenfalls scheint mir auch aus den Eisenbestimmungen sich kein Anhalt für die von Bettmann und Kuhn vertretene Hypothese der Arsenwirkung zu ergeben.

Zusammenfassung.

Bettmann und neuerdings Kuhn haben folgende Hypothese der therapeutischen Wirkung des Arseniks auf das rothe Knochenmark aufgestellt: Arsenik wirkt nicht direkt reizend auf die blutbildenden Organe, sondern es erzeugt eine periphere Hämolyse. Dadurch entsteht ein Sauerstoffmangel, der seinerseits den eigentlichen Reiz für die Mehrleistung des Knochenmarkes abgiebt.

Diese Hypothese ist einer experimentellen Prüfung unterzogen worden. Ich habe an Hunden die Aenderungen des morphologischen Blutbildes verfolgt und ferner die chemische Methode zur Erkennung der Blutregeneration angewendet (Methode der Sauerstoffzehrung). Ferner habe ich nach Abschluss der Versuche die Thiere getödtet, den Eisengehalt der Leber und Milz bestimmt und mit dem normaler Hunde verglichen.

Es ergaben sich folgende Befunde: Arsen in hohen, toxischen Dosen ruft eine mässige Anämie hervor. Die Arsenanämie ist eine hämolytische Anämie. Sie geht mit ziemlich lebhaften regenerativen Erscheinungen einher, die besonders mit Hülfe der Methode der Sauerstoffzehrung deutlich sichtbar gemacht werden können.

In kleineren Gaben, die aber die beim Menschen therapeutisch angewandten mehrfach erheblich überschritten, bewirkt Arsen keine Anämie. Das Blutbild wird nicht wesentlich und nicht einheitlich verändert. Abnorm schneller Blutkörperchenzerfall und abnorm beschleunigter Wiederersatz lässt sich an der Hand der morphologischen Blutuntersuchung nicht er-



weisen. Bekräftigt und gestützt werden diese Befunde durch die Resultate der Sauerstoffanalysen. Es tritt in solchen Versuchen keine über die Fehlergrenzen hinausgehende Zunahme der Sauerstoffzehrung ein. Das ist ein sicheres Zeichen für das Fehlen grösserer Mengen junger Erythrocyten im strömenden Blute. Die Regeneration ist also bei mässigen Arsengaben nicht über das Maass des Normalen gesteigert. Daher kann, da keine Anämie eintritt, auch der Blutkörperchenzerfall nicht beschleunigt sein.

Demgemäss lässt sich auch bei Thieren, die unter Arsenbehandlung standen, eine Hämosiderose von Leber und Milz nicht nachweisen.

Diese Befunde sprechen im Ganzen gegen die Richtigkeit der oben erwähnten Hypothese über die Wirkung des Arsens. Auch theoretisch lassen sich gegen dieselbe schwerwiegende Einwände erheben (Türk). Es ist viel wahrscheinlicher, dass der Wirkungsmechanismus des Arseniks ein anderer ist, den wir mit experimentellen Untersuchungen an normalen Thieren nachzuahmen bisher nicht im Stande sind.

Es ist möglich — und manche anderweitigen Erfahrungen sprechen in diesem Sinne — dass Arsen vorwiegend auf junge, stark proliferirende Zellen wirkt.

V.

Aus der Königl. Universitäts-Poliklinik für Lungenleidende zu Berlin
(Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Max Wolff).

Ueber die Wirkung des Tuberculins auf tuberculosefreie Meerschweinchen und den Ablauf der Tuberculose am tuberculinvorbehandelten Thier.

Von

Dr. **Felix Klopstock,**
Assistenten der Poliklinik.

Ueber den Einfluss wiederholter Tuberculininjectionen auf tuberculosefreie Thiere liegen bereits Untersuchungen vor. In den letzten Jahren ist die Wirkung von Tuberculinreinjectionen insbesondere von dem Gesichtspunkte der Anaphylaxie studirt worden. Abgeschlossene Ergebnisse sind keinesfalls vorhanden, zumal bei den zahlreichen Tuberculin- und Tuberkelbacillenpräparaten durch Wechsel in der Höhe der Dosis, dann des Intervalls zwischen den einzelnen Injectionen, weiter durch verschiedene Anwendung des Tuberculins (subcutan, intravenös, intraperitoneal, in den Herzmuskel und in die Orbita) und Ausführung an verschiedenen Thierarten derartige Versuche mannigfach variirt werden können.

Ich selbst habe hierüber auf Veranlassung meines Chefs, Herrn Geheimraths Professor Dr. M. Wolff, Experimente an Meerschweinchen mit Alttuberculin Koch angestellt, die auf den Juni 1910 zurückgehen und über die ich bisher aus äusseren Gründen nicht berichtet habe. Sie sollten in der Hauptsache klarstellen, ob sich bei fortgesetzter subcutaner Zufuhr von Tuberculin, derjenigen Anwendungsform des Tuberculins, die wir diagnostisch und therapeutisch verwerthen, irgend welche Erscheinungen ausbilden, die mit anaphylaktischen in Vergleich gesetzt werden können, oder charakteristische Organveränderungen auftreten, und nebenher ergeben, ob bei monatelang tuberculinvorbehandelten Meerschweinchen der Ablauf einer experimentellen Tuberculose ein anderer ist, als bei nicht vorbehandelten Thieren.

I.

Die grosse Widerstandsfähigkeit gesunder Meerschweinchen gegen einmalige hohe Tuberculindosen ist bekannt. Ich selbst bin in meinen Versuchen bis zu einer Erstdosis von 5 ccm reinem Alttuberculin gegegangen und habe, abgesehen von einem rasch wieder ablaufenden Fieberanstieg und vorübergehenden leichten Allgemeinerscheinungen, wie Unruhe und Verminderung der Fresslust, keine Folgen gesehen. Ruppel und Rickmann berichten, dass „ein gesundes Meerschweinchen 8 bis



10 ccm Alttuberculin ohne jede Allgemeinreaction verträgt und selbst bedeutend grössere Mengen vertragen würde, wenn es nicht durch die zufälligen, nicht specifischen Beimengungen des Tuberculins, wie z. B. durch Peptone, Albumosen und Glycerin, geschädigt werden würde". „Ein gereinigtes Tuberculin-Trockenpräparat, welches in einer Menge von 0,01 g tuberculöse Meerschweinchen mit absoluter Sicherheit tödtete, wurde von gesunden Meerschweinchen in Mengen von 0,5 g anstandslos vertragen. Diese Menge von 0,5 g unseres gereinigten Präparates entspricht einer Menge von 50 ccm Alttuberculin."

Trotz dieser Widerstandsfähigkeit gegen hohe Tuberculindosen ist die einen Temperaturanstieg auslösende Dosis auch bei gesunden Thieren eine sehr kleine. Röpke berichtet, dass Meerschweinchen, wenn sie über 350 g wogen, 0,1 ccm reactionslos vertrugen, unter diesem Gewicht jedoch bereits nach 0,1 ccm einen Temperaturanstieg zeigten, und gesunde Thiere von 600 g Gewicht nach Einverleibung von 0,2 ccm Tuberculin fieberten. — Die Temperaturcurve des Meerschweinchens ist eben ausserordentlich leicht beeinflussbar und schwankt auch bei gesunden Thieren um über 1 Grad (nach Novotny zwischen 37,6 und 38,9). Nach unseren Erfahrungen sind Ernährungszustand der Thiere, körperliche Bewegung, Nahrungsaufnahme für die Temperatur von Einfluss. Es sei auch darauf hingewiesen, dass 2 ccm steriler Nährbouillon subcutan injicirt bei gesunden Meerschweinchen regelmässig Fieber bis zu 40 Grad hervorruft (Röpke, Fraenkel und Bierotte)! Temperatursteigerungen nach Tuberculininjectionen bei gesunden Meerschweinchen haben mit einer echten Tuberculinüberempfindlichkeit nichts zu thun.

Nach einmaligen, direct in das Herz ausgeführten Injectionen von 0,5 ccm Tuberculin beschreibt Joseph ein dem anaphylaktischen Symptomencomplex sehr ähnliches Vergiftungsbild. Es steht zur Frage, wieviel von den Erscheinungen der intracardialen Injection an sich, der plötzlichen Einbringung einer Glycerinbouilloneiweisslösung in den Kreislauf zuzuschreiben, und wieviel als specifische Tuberculinwirkung aufzufassen ist.

II.

Ich komme nun zu der Wirkung wiederholter Injectionen von Tuberculinpräparaten. Es liegen hierüber Untersuchungen vor von Calmette, Petit und Breton, Marie und Tiffenau, Nicolle und Abt, Simon, Orsini, Baldwin, Wolff-Eisner, Krause, Kraus und Volk, Schittenhelm und Weichardt.

Calmette, Petit und Breton bemerkten, dass die Einführung einer geringen Dosis Tuberculin in die Randader des Ohres das gesunde Kaninchen gegen eine 16 Stunden später erfolgte Einträufelung von Tuberculin sensibilisire. Nach einem Zeitraum von 48 Stunden verschwindet die Sensibilisirung.

Marie und Tiffenau sensibilisirten Kaninchen durch Einführung eines präcipitirten Tuberculins gegen eine nachfolgende Injection der gleichen Substanz in das Gehirn.

Nicolle und Abt konnten mit einem nach Vaughan hergestellten Bacillenpräparat bei subcutaner oder intraperitonealer Einführung Meerschweinchen und Kaninchen gegen eine zweite intracerebrale Injection sensibilisiren.



Simon hat bei seinen Versuchen, eine active Tuberculinanaphylaxie zu erreichen, Bacillenemulsion bei wechselnder Dosis und wechselndem Intervall benutzt. Neben eigenthümlichen, 5—8 Tage anhaltenden hohen Temperatursteigerungen hat er keine Reaction gesehen.

Orsini hat an Meerschweinchen Versuche mit Reinjectionen angestellt und hierbei Alttuberculin und eine Reihe anderer Tuberculinpräparate benutzt. Es zeigte sich, dass eine erste intraperitoneale Einführung von Alttuberculin gegen eine zweite, nach einem gewissen Zeitabstande erfolgende Injection (30 Tage) sensibilisirte, sobald die Injection wieder in die Bauchhöhle erfolgte. Von 21 derartig behandelten Thieren gingen 14 = 67 pCt. zu Grunde. Die Thiere, bei denen die Reinjection subcutan erfolgte, blieben am Leben. Thiere, die in kurzen Zwischenräumen 5 Injectionen von 2 ccm Alttuberculin intraperitoneal erhielten und dies gut vertrugen, gingen zu Grunde, wenn nach Ablauf eines Monats eine erneute intraperitoneale Injection von 2 ccm erfolgte.

Die wesentlichsten Ergebnisse Baldwin's sind folgende: Eine charakteristische Anaphylaxie kann bei Meerschweinchen durch die reine durch Wasser von 50 Grad Celsius ausgezogene Eiweisssubstanz des Tuberkelbacillus hervorgerufen werden. Intradurale toxische Injectionen durch das Foramen opticum erzeugen alle Zeichen des anaphylaktischen Shocks mit Dyspnoe und Paralyse. Intravasculäre Injectionen haben denselben Effect; die Symptome sind jedoch weniger typisch. Intraperitoneale Einspritzungen haben ein negatives Ergebniss. Eine einzelne Injection von Tuberkelbacilleneiweiss von 0,0008 g Trockengewicht genügt, um ein normales Meerschweinchen zu sensibilisiren; wahrscheinlich ist eine geringere Dosis nothwendig. Sensibilisirte Meerschweinchen, welche eine toxische Injection überleben, bekommen eine zeitlich beschränkte, erhöhte Resistenz gegenüber weiteren Injectionen. Die Temperatur ist nach toxischen Injectionen nicht regelmässig erhöht oder herabgesetzt. — Die Sensibilisirung ist sowohl mit dem filtrirten Bacillenauszug, als auch mit dem gewaschenen Rückstand TR möglich. Injectionen von TO sind wirkungsvoller als mit dem Filtrat. Alttuberculin giebt unsichere Resultate.

Wolff-Eisner berichtet über Versuche an Kaninchen mit Alttuberculin, zerriebenen und abgetödteten Tuberkelbacillen. Bei seinen Experimenten mit Alttuberculin erhielten Kaninchen wiederholt in 8—14 tägigen Abständen intravenös 0,1 g Tuberculin. Deutliche Empfindlichkeit und Tuberculinreactionen traten erst nach 8 Injectionen auf. In seinen Schlusssätzen sagt er: „Es ist möglich, durch geeignete Vorbehandlung gesunder Thiere, zunächst Kaninchen, typische Tuberculinempfindlichkeit hervorzubringen. Es gelingt, ohne lebende Tuberkelbacillen das typische Bild der Tuberculose nebst der typischen Giftempfindlichkeit experimentell hervorzurufen." Seinen Versuchen muss jedoch entgegengehalten werden, dass genaue Versuchsprotokolle nicht mitgetheilt sind und Versuche mit Alttuberculin nur an 2 Kaninchen angestellt zu sein scheinen, und die Darstellung seiner Resultate in den Schlusssätzen weit über das hinausgeht, was als experimentelles Ergebniss mitgetheilt wurde.

Kraus und Volk machten die Beobachtung, dass gesunde Meerschweinchen, die längere Zeit mit Alttuberculin vorbehandelt wurden, sich intracutan ebenso verhielten, wie gesunde.

Allen K. Krause hat ausgedehnte Versuche angestellt, die eine Fortsetzung der Versuche Baldwin's bedeuten, und kommt zu folgenden Resultaten: Meerschweinchen können gegen Tuberkelbacilleneiweiss auf jedem parenteralen Wege, auf dem ihnen eine genügende Quantität zugeführt werden kann, sensibilisirt werden. Die Ueberempfindlichkeit kann mit gleicher Leichtigkeit auf dem Wege der Peritonealhöhle, der Haut, des subcutanen Gewebes und des subduralen Raumes, wahrscheinlich auch auf intravenösem Wege erreicht werden. — Acute Anaphylaxie kann durch postorbitale und intravenöse Injection ausgelöst werden. Bei genügend empfindlichen



Meerschweinchen können intraperitoneale Einspritzungen eine graduelle starke Intoxication hervorbringen. — Es ist wahrscheinlich, dass jedes der gewöhnlichen Derivate des Tuberkelbacillus Meerschweinchen sensibilisiren kann. Experimente zeigen, dass Wasserextract, die „Extractemulsion", TR, Alttuberculin und der gekochte Glycerinextract gegen sich selbst und gegeneinander sensibilisiren können. Jedes der obigen Derivate, das Eiweiss enthält, kann gleicherweise ein sensibilisirtes Thier vergiften. Unfiltrirte Präparate sind für toxische Injectionen in der täglichen Arbeit die zweckmässigsten, aber auch der filtrirte Extract kann tödtliche acute Anaphylaxie bei genügend empfindlichen Thieren auslösen. — Ueberempfindlichkeit kann man durch diejenige Menge Bacilleneiweiss erhalten, die 0,0005 g Trockengewicht entspricht. Die geringste toxische Dosis (Extractemulsion) beträgt 0,0099 g Trockengewicht; die geringste letale Dosis 0,016 g Trockengewicht. — Die kürzeste Incubationszeit betrug 6 Tage, die längstbeobachtete Dauer der Ueberempfindlichkeit war 286 Tage. Es ist wahrscheinlich, dass die Sensibilisirung das ganze Leben dauert, wie es bei der Serumüberempfindlichkeit der Fall ist (Rosenau und Anderson). Die Incubationsperiode war am kürzesten, wenn das Thier durch postorbitale Injection sensibilisirt war. — Vor dem 21. Tage nach dem Beginn der Behandlung ist die Sensibilisirung ungleichmässig und unbeständig. Nach dieser Zeit nimmt sie mit grosser Regelmässigkeit zu. Die Grösse der sensibilisirenden Dosis steht in keiner Beziehung zu der Länge der Incubationsperiode.

Die geringe Empfindlichkeit nichttuberculöser Hunde gegen Tuberkelbacilleneiweiss haben Schittenhelm uud Weichardt festgestellt. Es genügt nach ihrer Auffassung die natürliche Cytolyse des Serums unvorbehandelter Hunde nicht, um rasch eine grössere Menge des Giftes in Freiheit zu setzen. Versetzten sie jedoch 0,01 g zwischen Fliesspapier getrocknetes frisches Tuberkelbacilleneiweiss mit 0,1 ccm Tuberculoseserum Höchst und 0,5 frischem Complementserum, so gewannen sie ein Gift, das in der verwandten Dosis bei ihren Versuchsthieren unter Niedergang der Temperatur und Leukocytenzahl soporöse Erscheinungen hervorrief.

Es ist mithin zusammenfassend zu sagen, dass es einer Reihe Untersuchern geglückt ist, gesunde Meerschweinchen gegen Tuberculinpräparate zu sensibilisiren und auch die Erscheinungen der acuten Anaphylaxie auszulösen; insbesondere hat der intraperitoneale und intraorbitale Weg ein positives Ergebniss gezeitigt. Ausgedehnte Untersuchungen über subcutane Reinjectionen von Alttuberculin sind nicht vorhanden.

Ich habe an insgesammt 21 Meerschweinchen Versuche mit Alttuberculin angestellt und durch Wechsel der Grösse der Anfangsdosis, der Höhe der weiteren Dosen, Höhe der Gesammtdosis, des Intervalls zwischen den Dosen die Versuche mannigfach variirt. Bei 6 Thieren ist eine Anfangsdosis unter 0,5 ccm Tuberculin gewählt worden (2, 4, 6, 26, 27, 28); wiederum bei 6 Thieren geht die Anfangsdosis über 1 ccm Tuberculin hinaus (14, 16, 17, 23, 24, 25); bei etwa einem Drittel der Thiere sind steigende Dosen gewählt worden, während bei den übrigen immer die gleiche Dosis wieder injicirt wurde. Die Gesammtdosis schwankt zwischen 2,9 und 26 ccm Tuberculin. Das Intervall zwischen den Injectionen ist nur bei 3 Thieren unterhalb einer Woche, bei etwa 9 Thieren sind die Injectionen in regelmässig wöchentlichen Abständen geschehen, bei dem Rest der Thiere ist ein Zwischenraum von 14 Tagen und mehr gewählt worden. Es wurden zumeist kräftige, ausgewachsene Thiere von über 500 g Gewicht verwandt. Es gelangte ausschliesslich Alttuberculin der Höchster Farbwerke zur Verwendung.



Bevor ich auf den Ablauf der Experimente im Einzelnen eingehe, muss ich noch Einiges über die Zeichen sagen, die eine Einwirkung des Tuberculins auf die Meerschweinchen anzuzeigen im Stande sind. Als solche kommen in Betracht:

1. Veränderung des Allgemeinbefindens: Etwa anhaltende Unruhe, Abnahme der Fresslust, Kauen, Putzen, Würgen, Lähmungserscheinungen, schliesslich die Zeichen des ausgesprochenen anaphylaktischen Shocks.

2. Das Verhalten der Temperaturcurve. Die Temperatur kann nur in beschränktem Maasse herangezogen werden, einmal, weil, wie bereits ausgeführt, auch bei gesunden, nicht vorbehandelten Meerschweinchen bereits nach Injectionen von kleinen Tuberculindosen Temperatursteigerungen auftreten, zweitens, weil auch indifferente Stoffe den Meerschweinchenkörper für eine Fieberreaction auf Tuberculin sensibilisiren können. Röpke hat gezeigt, dass Thiere, die subcutan 2 ccm Milch und 2 ccm Kochsalzlösung und 24 Stunden später 0,1 ccm Tuberculin erhielten, regelmässig einen hohen Temperaturanstieg aufwiesen. Novotny beobachtete nach subcutaner Vorbehandlung mit 2 ccm Normalmeerschweinchenserum und Reinjection von 0,2 ccm Alttuberculin Temperaturen bis 40,1; dasselbe trat nach subcutaner Vorbehandlung mit normalem Menschenserum und Reinjection von 0,2 ccm Alttuberculin ein. Ebensowenig wie beim Meerschweinchen Injection von Serum eines Tuberculösen und nachfolgende Tuberculininjection eine geeignete Versuchsanordnung zum Nachweis der passiven Anaphylaxie ist, sind etwa Fiebersteigerungen bei fortgesetzten Tuberculininjectionen im Sinne einer wirklichen Tuberculinüberempfindlichkeit zu verwerthen. Ich habe unter diesen Umständen von regelmässigen Temperaturmessungen abgesehen.

3. Das Verhalten der Gewichtscurve. Meine Thiere sind in 2- bis 4wöchigen Abständen gewogen worden.

4. Locale Erscheinungen an der Injectionsstelle, die eventuell als locale anaphylaktische Erscheinungen gedeutet werden könnten. Auch sie sind bei der Verwendung von concentrirtem Alttuberculin kaum verwerthbar. Subcutane Injection grösserer Quantitäten von Alttuberculin (über 1 ccm) rufen gewöhnlich eine gewisse traumatische Hautreaction hervor, die zu einer umschriebenen Hautnekrose führen kann. Häufigkeit der Injection in derselben Gegend, Oberflächlichkeit der Einspritzung und Grösse der Dosis sind für das Entstehen der Nekrose maassgebend.

5. Exitus und Sectionsergebniss.

Der Ablauf meiner Experimente war im Einzelnen folgender:

Meerschweinchen 1. Gewicht 700 g.

Tag der Injection	8. 6.	17. 6.	22. 6.	29. 6.	5. 7.	10. 7.	18. 7.
Höhe der Dosis	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0
Tag der Injection	25. 7.	3. 8.	10. 8.	17. 8.	25. 8.	4. 9.	12. 9.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0
Tag der Injection	20. 9.	27. 9.	10. 10.	18. 10.	25. 10.	2. 11.	
Höhe der Dosis	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	

Bemerkungen: Gewicht und Allgemeinbefinden unverändert. Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 2. Gewicht 675 g.

Tag der Injection	8. 6.	11. 6.	14. 6.	17. 6.	20. 6.	23. 6.	28. 6.
Höhe der Dosis	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Tag der Injection	4. 7.	8. 7.	18. 7.	25. 7.	3. 8.	10. 8.	
Höhe der Dosis	0,1	0,1	0,5	0,5	0,5	0,5	

Bemerkungen: Exitus am 19. 8. nach etwa einwöchiger Kränklichkeit. — Section: In der Bauchgegend, entsprechend den Injectionsstellen, ein kleiner subcutaner Abscess. Haut stellenweise etwas borkig belegt. Milz leicht vergrössert, von etwas weicher Consistenz, deutliche Pulpaschwellung. Leber etwas vergrössert, von gelbbrauner Färbung (mikrosk. Fettinfiltration). Uebrige Organe ohne Befund.

Meerschweinchen 3. Gewicht 750 g.

Tag der Injection	9. 6.	17. 6.	22. 6.	29. 6.	5. 7.	10. 7.	18. 7.
Höhe der Dosis	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0
Tag der Injection	25. 7.	3. 8.	10. 8.	17. 8.	25. 8.	5. 9.	12. 9.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0
Tag der Injection	20. 9.	27. 9.	10. 10.	18. 10.	25. 10.	2. 11.	
Höhe der Dosis	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	

Bemerkungen: Gewicht und Allgemeinzustand unverändert. Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 4. Gewicht 650 g.

Tag der Injection	9. 6.	14. 6.	17. 6.	20. 6.	23. 6.	28. 6.	3. 7.
Höhe der Dosis	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Tag der Injection	8. 7.	13. 7.	18. 7.	25. 7.	3. 8.	10. 8.	17. 8.
Höhe der Dosis	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0
Tag der Injection	25. 8.	5. 9.	12. 9.	20. 9.	27. 9.		
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,5	1,5		

Bemerkungen: Exitus am 7. 10. nach langsam zunehmender Kränklichkeit und Gewichtsabnahme. — Section: Schleimhaut des unteren Dünndarms und Colons leicht geschwollen und geröthet. Deutliche Injection der Serosa. Die übrigen Organe ohne Befund.

Meerschweinchen 5. Gewicht 660 g.

Tag der Injection	11. 6.	17. 6.	22. 6.	29. 6.	5. 7.	10. 7.	18. 7.
Höhe der Dosis	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0
Tag der Injection	25. 7.	3. 8.	10. 8.	17. 8.	25. 8.	5. 9.	12. 9.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0
Tag der Injection	20. 9.	27. 9.	10. 10.	18. 10.	27. 10.		
Höhe der Dosis	2,0	2,0	2,0	2,9	2,0		

Bemerkungen: Auffallende Apathie und Abmagerung in den letzten zwei Wochen. Exitus am 28. 10. — Section: In der Bauchgegend entsprechend den Injectionsstellen einige kleine Hautnekrosen, kein Abscess oder Phlegmone. Kleine Sugillation am Peritoneum (Peritoneum durch eine der Injectionen offenbar verletzt). In der Peritonealhöhle ein kleines Blutgerinnselchen. Serosa des Darms, besonders des unteren Dünndarms und Colon ascendens injicirt. Die übrigen Organe ohne Befund.

Meerschweinchen 6. Gewicht 510 g.

Tag der Injection	11. 6.	14. 6.	17. 6.	20. 6.	23. 6.	28. 6.	3. 7.
Höhe der Dosis	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Tag der Injection	8. 7.	13. 7.	18. 7.	25. 7.	3. 8.	10. 8.	17. 8.	25. 8.
Höhe der Dosis	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0
Tag der Injection	5. 9.	12. 9.	20. 9.	27. 9.	10. 10.	17. 10.	25. 10.	2. 11.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5

Bemerkungen: Allgemeinzustand unverändert.

Meerschweinchen 7. Gewicht 750 g.

Tag der Injection	11. 10.	18. 10.	25. 10.	2. 11.	10. 11.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Tag der Injection	19. 11.	28. 11	6. 12.	14. 12.	23. 12.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1.0	1,0	1,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 8. Gewicht 850 g.

Tag der Injection	11. 10.	18. 10.	25. 10.	2. 11.	10. 11.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Tag der Injection	19. 11.	28. 11.	6. 12.	14. 12.	23. 12.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 9. Gewicht 600 g.

Tag der Injection	11. 10.	18. 10.	25. 10.	2. 11.	10. 11.
Höhe der Dosis	1,0	1.0	1,0	1,0	1.0
Tag der Injection	19. 11.	28. 11.	6. 12.	14. 12.	23. 12.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1.0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 10. Gewicht 550 g.

Tag der Injection	3. 11.	10. 11.	19. 11.	28. 21.	6. 12.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1.0
Tag der Injection	14. 12.	23. 12.	2. 1.	10. 1.	18. 1.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 11. Gewicht 500 g.

Tag der Injection	3. 11.	10. 11.	19. 11.	28. 11.	6. 12.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1.0
Tag der Injection	14. 12.	23. 12.	2. 1.	10. 1.	18. 1.
Höhe der Dosis	1.0	1,0	1,0	1.0	1,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 12. Gewicht 500 g.

Tag der Injection	3. 11.	10. 11.	19. 11.	28. 11.	6. 12.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1.0	1,0
Tag der Injection	14. 12.	23. 12.	2. 1.	10. 1.	18. 1.
Höhe der Dosis	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 14. Gewicht 350 g.

Tag der Injection	15. 11.	29. 11.	15. 12.	30. 12.	17. 1.	31. 1.
Höhe der Dosis	3,0	3,0	2,0	2,0	2,0	3,0

Bemerkungen: Kein Einflusss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 16. Gewicht 700 g.

Tag der Injection	25. 11.	10. 12.	23. 12.	17. 1.	31. 1.
Höhe der Dosis	5.0	2,0	2,0	2,0	3,0

Bemerkungen: Exitus am 1. 2. 12 innerhalb 24 Stunden nach der Injection, ohne vorangegangene charakteristische Erscheinungen. — Section: Schleimhaut und Serosa des unteren Ileums und Colon descendens stark injicirt. Dünndarm wie Colon stark mit Kothmassen gefüllt. Alle übrigen Organe ohne Befund.

Meerschweinchen 17. Gewicht 650 g.

Tag der Injection	28. 12.	13. 1.	31. 1.
Höhe der Dosis	2,0	2,0	3,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 23. Gewicht 450 g.

Tag der Injection	3. 2.	17. 2.	3. 3.
Höhe der Dosis	1,0	2,0	2,0

Bemerkungen: 5. 3. Thier kränklich und apathisch. Keine charakteristischen Erscheinungen. 6. 3. Exitus. — Section: Peritonitis fibrinopurulenta. Kein Abscess oder Phlegmone an der Injectionsstelle. Peritoneum nicht durch die in die Bauchdecken gegebene Injection durchbohrt.



Meerschweinchen 24. Gewicht 460 g.

Tag der Injection	3. 2.	17. 2.	3. 3.
Höhe der Dosis	1,0	2,0	2,0

Bemerkungen: 5. 3. Thier kränklich und apathisch. 6. 3. Exitus. — Section: Peritonitis fibrinopurulenta (wie bei 23). Die übrigen Organe ohne Befund.

Meerschweinchen 25. Gewicht 450 g.

Tag der Injection	3. 2.	17. 2.	3. 3.	20. 3.
Höhe der Dosis	1,0	2,0	2,0	2,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 26. Gewicht 380 g.

Tag der Injection	14. 4.	28. 4.	12. 5.	26. 5.	23. 6.
Höhe der Dosis	0,2	2,0	2,0	2,0	2,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 27. Gewicht 390 g.

Tag der Injection	14. 4.	28. 4.	12. 5.	26. 5.	23. 6.
Höhe der Dosis	0,2	2,0	2,0	2,0	2,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Meerschweinchen 28. Gewicht 400 g.

Tag der Injection	14. 4.	28. 4.	12. 5.	26. 5.	23. 6.
Höhe der Dosis	0.2	2,0	2,0	2,0	2,0

Bemerkungen: Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar.

Die Ergebnisse meiner Versuche sind somit folgende:

1. Von 21 Thieren haben 15 Thiere fortgesetzte subcutane Tuberculinzufuhr gut vertragen. Allgemeinzustand der Thiere und Gewicht sind unverändert geblieben; trotz monatelanger Behandlung ist ein wesentlicher Einfluss nicht nachweisbar gewesen. Bei 6 Thieren ist im Laufe der Behandlung der Exitus erfolgt (2, 4, 5, 16, 23, 24). 2, 4, 5 gingen nach langsam zunehmender Abmagerung zu Grunde. 16, 23 und 24 starben innerhalb 3×24 Stunden nach der letzten Tuberculininjection.

   Bei 2 ergab die Section eine leichte Schwellung der Milz, Fettinfiltration der Leber, einige Hautstellen borkig belegt. — Bei 4, 5, 16 war das Sectionsergebniss ein ähnliches: leichter Darmkatarrh, auffallend starke Injection der Serosa, insbesondere des unteren Dünndarmabschnittes und des Colons; die übrigen Organe ohne Befund. — Bei 23 und 24 war ein überraschender Befund vorhanden: eine serös-eitrige Peritonitis. Die Section konnte eine Infection durch die Injection ausschliessen. Entsprechend der Einstichstelle waren im subcutanen und intramusculären Gewebe kein Abscess oder eine Phlegmone vorhanden. Das Peritoneum war nicht durchbohrt.
2. Alle Thiere, die bei einem regelmässigen Intervall von einer Woche mit gleicher Dosis behandelt wurden (10×1 ccm), sind leben geblieben. Die zu Grunde gegangenen Thiere sind entweder solche, denen steigende Dosen injicirt worden sind (2, 4, 5), oder solche, bei denen das Intervall mindestens 14 Tage betrug. Die Mehrzahl aber auch dieser Thiere blieb unversehrt.
3. Unmittelbare Folgen wiederholter subcutaner Tuberculininjection sind nicht beobachtet worden. Die Unruhe der Thiere nach einer



Injection ging bald vorüber, irgend welche charakteristischen Bewegungen oder Lähmungserscheinungen fehlten. Die Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks sind niemals zur Beobachtung gelangt.

4. Als locale Folgen der Injection sind wiederholt umschriebene Hautnekrosen, mehrfach auch trotz aller Vorsicht Abscesse beobachtet worden. Die localen Erscheinungen sind, wie bereits betont, nicht im Sinne eines örtlichen anaphylaktischen Symptoms verwerthbar.

Wesentliches Ergebniss ist somit die grosse Widerstandsfähigkeit der Thiere gegen wiederholte subcutane Tuberculininjectionen und der Untergang einiger Thiere unter nicht charakteristischen klinischen Erscheinungen.

Bei den im Laufe der Behandlung verstorbenen Thieren hat, wie bereits betont, die Section dreimal einen übereinstimmenden Befund ergeben (einen leichten Darmkatarrh und auffallend starke Injection der Serosa des unteren Darmabschnittes). Die Todesfälle liegen zeitlich auseinander. Es kann nicht eine gemeinsame Darminfection eine Rolle spielen. Bei den nichtbehandelten Thieren des Stalles gelangten Darmerkrankungen nicht zur Beobachtung. Das Sectionsergebniss bei diesen Thieren erinnert wohl an Befunde, die man bei den an acuter Anaphylaxie verstorbenen Thieren gehabt hat. Neben der Lungenblähung ist ja eine auffallend starke Hyperämie der Bauchorgane ein Kennzeichen des Todes an Anaphylaxie.

Wolf-Eisner beschreibt schon starke Hyperämie des Darms nach Injection von artfremdem Eiweiss.

Rosenau und Andersen sahen bei Meerschweinchen nach dem anaphylaktischen Shock Dünndarmgeschwüre auftreten.

Schittenhelm und Weichhardt sensibilisirten Hunde mit an und für sich ungiftigem Eiereiweiss und sahen dann bei der Reinjection schwere intestinale Erscheinungen. Die Hunde erbrachen unter heftigen Würgbewegungen. Sie bekamen Stuhldrang und setzten stark blutigen dünnflüssigen Koth ab. Bei der Section zeigte sich der Darm angefüllt mit einer blutig schleimigen Flüssigkeit. An der Darmschleimhaut und den darunter gelegenen Schichten fanden sich zahlreiche miliare Hämorrhagien, die ihnen ein geröthetes gesprenkeltes Aussehen verliehen (Enteritis anaphylactica).

Weitere Erfahrungen über das Auftreten von Darmerkrankungen nach fortgesetzter parentaler Eiweisszufuhr sind meines Wissens nicht vorhanden. Ich möchte die Möglichkeit eines Zusammenhangs der Darmaffection mit den subcutanen Tuberculininjectionen bei den zu Grunde gegangenen Thieren in einem solchen Sinne nicht ausschliessen.

Bei Thier 2 ist die Möglichkeit des Todes an irgend einer intercurrenten Infection gegeben.

Thier 23 und 24 gingen schliesslich an einer acuten Peritonitis im Anschluss an die letzte Injection von 2 ccm Alttuberculin zu Grunde. Ein Zusammenhang der Peritonitis mit der subcutan und intramusculär erfolgten Injection in die Bauchdecken konnte die Section nicht nachweisen. Es ist dies ein auffälliges und kaum erklärliches Resultat.



Eine Peritonitis nach Reinjectionen von artfremdem Eiweiss ist nicht bekannt.

Es muss schliesslich hervorgehoben werden, dass man die Todesfälle nicht ohne Weiteres dem Tuberculin selbst zuschreiben darf, sondern nur berechtigt ist, sie auf ein Gemenge von Glycerin, Albumosen, Peptonen, specifischen Bestandtheilen = Alttuberculin zu beziehen.

III.

Bei einer Reihe meiner Versuchsthiere (1, 3, 4, 5, 6) habe ich geprüft, ob sich unter dem Einfluss anhaltender Tuberculinbehandlung mittelst der Complementbindungsprobe nachweisbare Antikörper bilden. Bei der Vornahme dieser Untersuchungen gebrauchte ich die übliche Technik. Das zu untersuchende Serum wurde in der Menge von 0,1 ccm verwendet. Als Tuberculinmenge wurde 0,025 und 0,05 gewählt. Complement war 0,05 ccm frisches Meerschweinchenserum. Als hämolytisches System diente $^1/_2$ ccm einer 5 proc. Hammelblutkörperchen-Kochsalzlösung plus $^1/_2$ ccm eines Kaninchenserums, dessen Titer 1 : 2000 betrug, in der Verdünnung 1 : 750.

Versuche am 13. 8. 1910 (Serum der Meerschweinchen 4, 5, 6) und am 25. 10. 1910 (Serum der Meerschweinchen 1 und 3).

Tuberculin	Serum	Complement	Hämol. Syst.	
0,025	—	0,05	1 ccm	Lösung
0,05	—	0,05	1 „	do.
0,025	0,1	0,05	1 „	do.
0,05	0,1	0,05	1 „	do.
—	0,1	0,05	1 „	do.
—	—	0,05	1 „	do.

In keinem der Fälle war eine Hemmung der Hämolyse nachweisbar; Tuberculinbehandlung tuberculosfreier Meerschweinchen führt nicht zu einer Bildung von Tuberculinantikörpern.

IV.

Ich komme nun zu der zweiten Frage, deren Beantwortung Aufgabe meiner Experimente war. Hat bei Meerschweinchen eine lange fortgesetzte Vorbehandlung mit Tuberculin einen Einfluss auf eine spätere experimentelle Tuberculoseinfection?

Auch hierüber liegen bereits Untersuchungen vor.

Slatinéau und Danielopolu theilen mit, dass das Tuberculin die Meerschweinchen gegen Tuberkelbacillen überempfindlich mache. Die mit Koch'schem Alttuberculin vorbehandelten Thiere reagirten nach intracerebraler Einführung von Tuberkelbacillen mit schweren Allgemeinerscheinungen und erlagen früher, als die Controlthiere.

Deyke und Much haben sich bei ihren Versuchen zur Immunisirung gegen Tuberculose nur zweimal des Alttuberculins bedient (achtmalige, kurz aufeinanderfolgende Injectionen von 0,01 Tuberculin Höchst) und in beiden Fällen eine völlige immunisatorische Unwirksamkeit des Alttuberculins erhalten. Ihre weiteren Versuche sind mit Tuberkelbacilleneinweissstoffen, Mischungen von Nastin und Tuberkelbacilleneiweiss und Lecithinauflösungen von Tuberkelbacillen (Tb. L.) angestellt. Während sich das Eiweiss immunisatorisch ohne Wirkung zeigte, haben sie mit jener Mischung und mit Tb. L. bei einer grösseren Reihe von Thieren eine Immunisirung erhalten.



Much und Leschke haben durch Vorbehandlung mit Säureaufschliessungen des Tuberkelbacillus eine weitgehende Immunisirung auslösen können.

Wolff-Eisner berichtet, dass seine vorbehandelten Thiere die Kraft erlangten, Millionen injicirter todter Tuberkelbacillen bis auf ganz vereinzelte Exemplare schon innerhalb 14 Tagen völlig aufzulösen.

Krause, über dessen Versuche ich ja bereits berichtet habe, hat folgende Ergebnisse: Sensibilisirung nicht tuberculöser Meerschweinchen mit Tuberkelbacilleneiweiss verändert nicht ihre Resistenz gegen eine experimentelle Tuberculoseinfection. Sensibilisirung und relative Immunität (vermehrte Resistenz) gegen eine Infection können bei denselben Thieren zusammentreffen. Die Resistenz gegen eine Infection ist zu der Zeit, in welcher die Thiere unter dem Einfluss des anaphylaktischen Shocks stehen, merklich herabgesetzt. Es handelt sich jedoch nicht bei seinen Experimenten um fortgesetzt mit Alttuberculin behandelte Thiere.

Es sind von mir insgesammt 11 monatelang tuberculinvorbehandelte Thiere einer Infection mit Tuberkelbacillen ausgesetzt worden. Die Infection erfolgte durch subcutane Injection von 1 ccm einer Tuberkelbacillenaufschwemmung, die sich bereits in anderen Versuchsreihen als virulent erwiesen hatte, in die Gegend der Leistenbeuge. Sechs weitere Meerschweinchen wurden als Controlthiere benutzt.

Meerschweinchen 1.

Vorbehandlung vom 8. 6. bis 2. 11. 1910. Gesammtdosis Tuberculin 24 ccm. Infection am 9. 11. 1910. Exitus am 2. 1. 1911.

Section: In der rechten Inguinalfalte eine käsige Drüse, in der linken Inguinalfalte und der rechten Axilla mehrere geschwollene Drüsen mit käsigen Einsprengungen. Milz stark vergrössert, mit geringen fibrinösen Auflagerungen, von leicht marmorirtem Aussehen, mit einzelnen stecknadelkopfgrossen Herden. Leber von normaler Grösse. braunroth mit wenigen gelbweissen miliaren Herden. Die Lungen weisen sehr zahlreiche käsige Herde auf, die zumeist von miliarer Grösse sind.

Meerschweinchen 3.

Vorbehandlung vom 9. 6. bis 2. 11. 1910. Gesammtdosis Tuberculin 24 ccm. Infection am 9. 11. 1910. Exitus am 14. 3. 1911.

Section: In den über bohnengrossen Inguinaldrüsen käsige Herde. Milz ziemlich stark vergrössert mit einigen infarctartigen Herden. Leber ganz durchsetzt von käsigen Herden, die zum Theil gallig imbibirt sind. Das dazwischenstehende Lebergewebe unregelmässig gefärbt und von unebener Oberfläche. Lungen mit einzelnen stecknadelkopfgrossen bis miliaren weissen Knötchen.

Meerschweinchen 6.

Vorbehandlung vom 11. 6. bis 2. 11. 1910. Gesammtdosis Tuberculin 17,2 ccm. Infection am 9. 11. 1910. Exitus am 8. 1. 1911.

Section: Inguinaldrüsen stark vergrössert, rechts bis zu Haselnussgrösse, mit käsigen Herden. Milz ziemlich stark vergrössert mit einzelnen submiliaren Knötchen. Leber leicht vergrössert, von braunrother Farbe mit feinen grauweissen Pünktchen und fleckweise etwas blasser verfärbten Partien. Beide Lungen von sehr zahlreichen grauweissen wie hyalinen Herden durchsetzt, die fleckweise zusammenstehen und ineinander übergehen. Dazwischen einzelne käsige Herde bis zu miliarer Grösse.

Meerschweinchen 7.

Vorbehandlung vom 11. 10. bis 23. 12. 1910. Gesammtdosis Tuberculin 10 ccm. Infection am 30. 12. 1910. Exitus am 17. 2. 1911.



Section: In der linken Bauchmusculatur oberhalb der Leistenbeuge ein etwa bohnengrosser Abscess mit käsigem Eiter. Inguinaldrüsen bis Bohnengrösse mit käsigen Einsprengungen. Milz mässig stark vergrössert, von im Allgemeinen braunrother Farbe und mit einigen unregelmässig begrenzten infarctartigen Herden weiter mit ganz vereinzelten, gerade sichtbaren Tuberkeln. Leber mit zahlreichen käsigen hirsekorn- bis erbsengrossen Herden. Beide Lungen sind von dicht aneinanderstehenden, zumeist etwa hirsekorngrossen Tuberkeln durchsetzt.

Meerschweinchen 8.

Vorbehandlung vom 11.10. bis 23.12. 1910. Gesammtdosis Tuberculin 10 ccm. Infection am 30. 12. 1910. Exitus am 28. 1. 1911.

Section: Inguinaldrüsen stark vergrössert, mit stecknadelkopf- bis erbsengrossen käsigen Herden. Milz stark vergrössert, dunkelroth mit infarctartigen Herden. Leber dunkelbraunroth mit ziemlich dicht nebeneinanderstehenden stecknadelkopfgrossen käsigen Einsprengungen. Die Lungen weisen ganz vereinzelte, etwa miliare hyaline Knötchen auf.

Meerschweinchen 9.

Vorbehandlung vom 11.10. bis 23.12. 1910. Gesammtdosis Tuberculin 10 ccm. Infection am 30. 12. 1910. Exitus am 10. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen mit erbsengrossen käsigen Herden. Milz stark vergrössert, mit ziemlich zahlreichen kleinen Tuberkeln und unregelmässigen Partien hellerer Färbung. Die Leber weist mässig zahlreiche, käsige, gallig imbibirte Herde bis zu Bohnengrösse auf. Die Lungen sind von dicht zusammenstehenden, stellenweise confluirenden käsigen Herden wechselnder Grösse durchsetzt.

Meerschweinchen 10.

Vorbehandlung vom 3. 11. 1910 bis 18. 1. 1911. Gesammtdosis Tuberculin 10 ccm. Infection am 26. 1. 1911. Exitus am 14. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen beiderseits mit käsigen Einsprengungen. Milz mässig vergrössert, frei von infarctartigen Herden, mit ganz vereinzelten feinen Tuberkeln. Leber mit unregelmässiger Oberfläche von im Allgemeinen braunrother Farbe mit etwas helleren, unregelmässig begrenzten Partien; ganz vereinzelte käsige Einsprengungen und gerade sichtbare Tuberkel. Lungen von dicht zusammenstehenden stecknadelkopf- bis kleinerbsengrossen weissen bis grauweissen Herden durchsetzt.

Meerschweinchen 11.

Vorbehandlung vom 3. 11. 1910 bis 18. 1. 1911. Gesammtdosis Tuberculin 10 ccm. Infection am 26. 1. 1911. Exitus am 16. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen beiderseits von über Kirschgrösse mit käsigen Herden. Milz stark vergrössert, mit vereinzelten kleinen infarctartigen Partien. Leber von sehr unregelmässiger, auf der unteren Fläche höckeriger Oberfläche mit gallig imbibirten käsigen Einsprengungen. Die Lungen weisen nur vereinzelte, theils mehr hyaline, theils mehr käsige Knötchen auf.

Meerschweinchen 12.

Vorbehandlung vom 3. 11. 1910 bis 18. 1. 1911. Gesammtdosis Tuberculin 10 ccm. Infection am 26. 1. 1911. Exitus am 17. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen theils verkäst, theils mit käsigen Einsprengungen. Milz mässig vergrössert, mit grossen infarctartigen Herden, die die Hälfte der Oberfläche einnehmen. Leber ganz durchsetzt von unregelmässig begrenzten, vielfach confluirenden, theils gelbweissen, theils gallig gefärbten Herden. In den Lungen nur vereinzelte stecknadelkopfgrosse, theils hyaline, theils weiss erscheinende Tuberkel.



Meerschweinchen 14.

Vorbehandlung vom 15. 11. 1910 bis 31. 1. 1911. Gesammtdosis Tuberculin 15 ccm. Infection am 10. 2. 1911. Exitus am 5. 10. 1911.

Section: Inguinaldrüsen mit nur wenigen käsigen Einsprengungen. Milz sehr stark vergrössert, von dunkelbraunrother Färbung, mit einzelnen weissen infarctartigen Herden und ausserdem miliaren Knötchen. Leber von gelbbraunrother Farbe, leicht höckeriger Oberfläche mit käsigen Herden durchsetzt, die sie theils fein gesprenkelt erscheinen lassen, theils bis zu Kirschkerngrösse gehen und vereinzelt gallig imbibirt sind. Lungen mit zahlreichen hyalinen Knötchen, die theilweise confluiren. Bronchialdrüsen mit käsigen Einsprengungen.

Meerschweinchen 17.

Vorbehandlung vom 28. 12. 1910 bis 31. 1. 1911. Gesammtdosis Tuberculin 7 ccm. Infection am 10. 2. 1911. Exitus am 12. 5. 1911.

Section: Rechte Inguinaldrüse von fast Pflaumengrösse, mit bröckligem, käsigem Eiter gefüllt. Die anderen Inguinaldrüsen und Axillardrüsen mit käsigen Einsprengungen. Milz mässig stark vergrössert, mit leicht marmorirtem Aussehen und einzelnen deutlich abgrenzbaren grauweissen Knötchen. Mesenterium von kirschkerngrossen käsigen Herden durchsetzt. Leber mit sehr zahlreichen submiliaren grauweissen Knötchen. Lungen mit wenig zahlreichen, theils mehr hyalinen, theils mehr käsigen Tuberkeln von etwa miliarer Grösse.

Controlthiere: Meerschweinchen 13.

Infection am 9. 11. 1910. Exitus am 4. 2. 1911.

Section: Inguinaldrüsen bis zu Haselnussgrösse, verkäst. Milz stark vergrössert mit miliaren und submiliaren Tuberkeln und grossen unregelmässig begrenzten infarctartigen Herden. Leber von leicht höckeriger Oberfläche mit sehr zahlreichen gelbweissen bis gallig grünen Herden von unregelmässiger Figur und wechselnder Grösse. Lungen von miliaren Tuberkeln und käsigen Herden durchsetzt.

Meerschweinchen 18.

Infection am 30. 12. 1910. Exitus am 13. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen theils verkäst, theils mit käsigen Einsprengungen. Milz stark vergrössert, mit mässig zahlreichen, feinen Tuberkeln. Leber mit theils gelbweissen, theils gallig imbibirten Herden von wechselnder Grösse und unregelmässiger Gestalt. Die Lungen sind von zahlreichen stecknadelknopf- bis erbsengrossen käsigen Herden durchsetzt.

Meerschweinchen 19.

Infection am 30. 12. 1910. Exitus am 18. 2. 1911.

Section: Inguinaldrüsen beiderseits bohnengross, verkäst. Milz sehr stark vergrössert, von zahlreichen weissen infarktartigen Herden durchsetzt. Leber von hellbraunröthlicher Färbung, dicht durchsetzt von weissen Herden, die Stecknadelspitze- bis Hanfkorngrösse haben und stellenweise dicht zusammenstehen, Lungen mit zahlreichen weissen Knötchen; im rechten Unterlappen unregelmässig geformte, grössere käsige Herde, Lungengewebe ringsum derb, luftleer, marmorirt.

Meerschweinchen 20.

Infection am 26. 1. 1911. Exitus am 18. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen von Bohnengrösse, theils verkäst, theils mit käsigen Einsprengungen. Milz mit grossen infarktartigen Herden. Leber von zahlreichen käsigen Partien von ungefähr Erbsengrösse durchsetzt. Lungen mit mässig zahlreichen theils mehr hyalinen, theils mehr käsigen Knötchen.



Meerschweinchen 21.

Infection am 26. 1. 1911. Exitus am 13. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen von Bohnengrösse, verkäst. Milz von unregelmässig geformten, weissen infarctartigen Herden durchsetzt, zwischen denen neben unveränderten hämorrhagisch inficirte Partien stehen. Leber mit sehr zahlreichen, bis zur Hanfkorngrösse gehenden weissen Einsprengungen. Beide Lungen von sehr zahlreichen Tuberkeln durchsetzt.

Meerschweinchen 22.

Infection am 10. 2. 1911. Exitus am 4. 3. 1911.

Section: Inguinaldrüsen kirschkerngross, käsig. Milz leicht vergrössert, mit zahlreichen submiliaren Tuberkeln. Leber von zahllosen meist Stecknadelkopfgrösse aufweisenden weissen Herden durchsetzt, die der Leber ein fein geflecktes Aussehen geben. Lungen mit nur ganz vereinzelten submiliaren Knötchen. Eine Bronchialdrüse verkäst.

Das Ergebniss dieser Versuche ist somit folgendes: Auch eine monatelang fortgesetzte Tuberculinbehandlung gewährt keinen Schutz gegen eine spätere experimentelle Tuberculoseinfection. Der Ablauf der Tuberculose der vorbehandelten Thiere ist der gewöhnliche und nicht von dem der Controlthiere verschieden. Das Sectionsergebniss, die Localisation der Tuberculose und die Art der tuberculösen Erkrankung stimmt mit dem der gewöhnlichen experimentellen Meerschweinchentuberculose überein. Nur bei Thier 14 war der Ablauf der Tuberculose ein etwas verzögerter.

V.

Bei einer Reihe meiner Versuchsthiere habe ich weiterhin untersucht, ob die Tuberculinvorbehandlung die Tuberculinempfindlichkeit des inficirten Thieres beeinflusst, d. h. ob die inficirten, vorbehandelten Meerschweinchen die gleiche Tuberculinempfindlichkeit besitzen, wie nicht vorbehandelte tuberculoseinficirte Thiere. Ich habe mich hierbei der subcutanen Injection von 1 ccm Alttuberculin bedient, die nach allen Erfahrungen bei tuberculoseinficirten Meerschweinchen als mehrfach tödtliche Dosis anzusehen ist.

Meerschweinchen 3.

Vorbehandlung vom 9. 6. bis 2. 11. 1910. Infection am 9. 11. 1910. Injection von 1 ccm Tuberculin am 26. 11. 1910. Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar. Exitus am 14. 3. 1911 an allgemeiner Tuberculose.

Meerschweinchen 6.

Vorbehandlung vom 11. 6. bis 2. 11. 1910. Infection am 9. 11. 1910. Injection von 1 ccm Tuberculin am 19. 11. 1910. Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar. Exitus am 8. 1. 1911 an allgemeiner Tuberculose.

Meerschweinchen 8.

Vorbehandlung vom 11. 10. bis 23. 12. 1910. Infection am 30. 12. 1910. Injection von 1 ccm Tuberculin am 27. 1. 1911. Exitus am 28. 1. 1911.

Meerschweinchen 11.

Vorbehandlung vom 3. 11. 1910 bis 18. 1. 1911. Infection am 26. 1. 1911. Injection von 1 ccm Tuberculin am 15. 3. Exitus am 16. 3. 1911.

Meerschweinchen 14.

Vorbehandlung vom 15. 11. 1910 bis 31. 1. 1911. Infection am 10. 2. 1911. Injection von 1 ccm Tuberculin am 28. 2. 1911. Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar. Exitus am 5. 10. 1911.



Meerschweinchen 17.

Vorbehandlung vom 28. 12. 1910 bis 31. 1. 1912. Infection am 10. 2. 1911. Injection von 1 ccm Tuberculin am 25. 3. Kein Einfluss des Tuberculins nachweisbar. Exitus am 12. 5. 1911.

Es haben somit 4 von 6 Thieren auf der Höhe der tuberculösen Infection 1 ccm Tuberculin subcutan ohne wesentliche Reaction vertragen, d. h. sind nicht innerhalb 2 × 24 Stunden gestorben. Die Vorbehandlung mit Tuberculin hat bei einer Reihe von Thieren zu einer Aufhebung der Tuberculinempfindlichkeit geführt, während die Resistenz gegenüber den Tuberkelbacillen nicht verändert worden ist.

Herabsetzung der Tuberculinempfindlichkeit und Resistenz gegen Tuberkelbacillen gehen nicht etwa parallel: Deyke und Much erhielten durch Vorbehandlung mit Tb. L. ein Thier, das gegen Tuberculose immun, aber in hohem Grade tuberculinempfindlich war. In gleicher Weise erzeugten Much und Leschke durch Vorbehandlung mit den Säureaufschliessungen des Tuberkelbacillus weitgehend immune, aber tuberculinhochempfindliche Thiere. Vorbehandlung mit Alttuberculin ruft dagegen Herabsetzung der Giftempfindlichkeit, aber keine Immunität gegen Tuberculose hervor.

VI.

Letzter Gegenstand meiner Untersuchungen war, ob bei tuberculoseinficirten tuberculinvorbehandelten Thieren complementbindende Stoffe im Serum nachweisbar sind. Die Untersuchung erfolgte in gleicher Weise, wie sie in III beschrieben worden ist.

Versuche am 2. 12. 1910 (Serum der Thiere 1 und 6) und am 13. 1. 1911 (Serum der Thiere 7, 8, 9).

Tuberculin	Serum	Complement	Hämolyt. Syst.	
0,025	—	0,05	1 ccm	Lösung
0,05	—	0,05	1 „	do.
0,1	—	0,05	1 „	do.
0,025	0,1	0,05	1 „	do.
0,05	0,1	0,05	1 „	do.
0,1	0,1	0,05	1 „	do.
—	0,1	0,05	1 „	do.
—	—	0,05	1 „	do.

Wiederum war in keinem Falle eine Bildung von Antikörpern nachweisbar.

Ich kann die Resultate dieser Versuchsreihen wie folgt zusammenfassen:

1. Wiederholte subcutane Injectionen von Alttuberculin bei einer Anfangsdosis von 0,1 bis 5 ccm, bei einer Gesammtdosis bis zu 26 ccm, bei einem Intervall von $^1/_2$ bis 4 Wochen rufen bei der überragenden Mehrzahl der Meerschweinchen (15 von 21 Thieren) keine wesentliche Reaction hervor. Bei einer Minderzahl (6 von 21 Thieren) erfolgte der Exitus. Bei 3 von diesen Thieren ergab die Section einen leichten Darmkatarrh und starke Injection der Serosa des unteren Darmabschnitts, während bei 2 Thieren der Tod an einer Peritonitis erfolgte.

2. Auch monatelange Vorbehandlung mit Tuberculin erhöht nicht die Resistenz gegenüber einer experimentellen Tuberkelbacilleninfection.



Die vorbehandelten Thiere erliegen der Infection, ohne dass im Ablauf der Tuberculose und dem Sectionsergebniss ein Unterschied gegenüber den Controlthieren bestände. Die Tuberculinempfindlichkeit der vorbehandelten, später inficirten Thiere ist jedoch wesentlich herabgesetzt. 4 von 6 Thieren vertrugen auf der Höhe der tuberculösen Infection subcutane Injection von 1 ccm Alttuberculin.

3. Wiederholte Tuberculingaben rufen bei gesunden Meerschweinchen keine Antikörperbildung hervor. Tuberculinvorbehandelte tuberculoseinficirte Meerschweinchen weisen keine mittels der Complementbindungsprobe nachweisbare Antikörper auf.

Nachtrag.

In der Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 70, H. 1, die erst nach Abschluss meiner Arbeit erschienen ist, sucht Geibel aus dem Landmann'schen Laboratorium den Nachweis zu führen, dass Tuberculin auch für den gesunden Organismus nicht gleichgültig ist. Er zeigt in der That, dass die Landmann'schen Präparate Tuberculol B und C auf Meerschweinchen eine Giftwirkung entfalten können, ist jedoch nicht berechtigt, von diesen Präparaten, die nach anderer Methodik durch fractionirte Destillation entfetteter, zerkleinerter Tuberkelbacillen hergestellt sind, irgend welche Schlüsse auf die Giftwirkung von Alttuberculin Koch zu ziehen.

Literatur.

Baldwin, Studies from the Saranac laboratory for the study of tuberculosis. 1904 bis 1910.
Calmette, Petit und Breton, Compt. rend. soc. biol. 1907.
Deycke und Much, Beitr. z. Klinik d. Tuberc. Bd. 15.
Joseph, Beitr. z. Klinik d. Tuberc. Bd. 17.
Krause, Allen K., Studies from the Saranac laboratory for the study of tuberculosis. 1911.
Kraus und Volk, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 6.
Marie und Tiffman, Compt. rend. soc. biol. 1908.
Much und Leschke, Beitr. z Klinik d. Tuberc. Bd. 20.
Novothny, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 3.
Orsini, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 5.
Röpke, Beitr. z. Klinik d. Tuberc. Bd. 18.
Rosenau und Anderson, Hyg. Labor. Bullet. Washington 1907.
Ruppel und Rickmann, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 6.
Schittenhelm und Weichardt, Deutsche med. Wochenschr. 1911.
Dieselben, Münch. med. Wochenschr. 1910. No. 34.
Dieselben, Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels. 1910.
Simon, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 4.
Slatineau und Danielopolu, Compt. rend. soc. biol. 1909.
Wolff-Eisner, Folia serolog. 1910.
Derselbe, Centralbl. f. Bakteriol. 1904.



VI.

Aus der medicinischen Klinik zu Greifswald
(Director: Prof. Dr. Steyrer).

Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Function der Niere mit Hülfe der Phenolsulfophthaleinprobe.

Von

Dr. **E. Behrenroth** und Dr. **L. Frank,**
Assistenzärzten der Klinik.

(Mit 1 Curve im Text.)

In der Reihe der Methoden, die zur Prüfung der Functionsthätigkeit erkrankter Nieren in die Diagnostik eingeführt wurden, haben die Untersuchungen über die Ausscheidung körperfremder Substanzen von jeher einen breiten Raum beansprucht. Unter diesen sind es dann wieder besonders die Farbstoffe gewesen, die eine gewisse Bedeutung erlangt und behalten haben, wenn auch im Wesentlichen nur in Verbindung mit der Cystoskopie bezw. dem Ureterenkatheterismus.

Als ersten dieser Farbstoffe verwendeten Achard und Castaigne 1899 das Methylenblau, dessen Ausscheidung im Urin 1891 schon Ehrlich und Guttmann beobachtet hatten. Absolut zuverlässige Resultate vermochte jedoch diese Probe nicht zu liefern. Der Hauptgrund hierfür ist wohl darin zu suchen, dass das Methylenblau nur theilweise als Farbstoff, zum Theil aber auch als farbloses Chromogen — Müller fand zwei Leukobasen — im Urin ausgeschieden wird. Die Bedingungen, unter welchen es zur Bildung dieser Leukoproducte kommt, liessen sich nicht sicher stellen. Dazu kommt die lange Ausscheidungsdauer des Farbstoffes, die 1—2 Tage in Anspruch nimmt und deshalb ein Liegenlassen des Ureterenkatheters ausschliesst. Berücksichtigt man dann noch, dass gelegentlich Nierenreizungen beobachtet wurden (Bugge u. A.), so ist es erklärt, warum die Methylenblauprobe eine wesentliche Bedeutung nicht erlangen konnte.

Auch das Rosanilin, das besonders von Lépine und Dreyfus als ein geeignetes Hilfsmittel für die functionelle Nierendiagnostik empfohlen wurde, konnte sich keinen dauernden Eingang in die Praxis verschaffen, obwohl die ausgeschiedene Farbstoffmenge eine colorimetrische Bestimmung zuliess.

Wesentliche Vortheile vor den beiden erwähnten Farbstoffen bot das Indigcarmin (indigoschwefelsaures Natrium), das seit seiner Einführung durch Völker und Joseph (1904) weiteste Verbreitung und Anwendung gefunden hat. Einmal wird es nahezu ausschliesslich durch die Nieren



ausgeschieden, denn Speichel, Schweiss, Galle und Stuhlgang bleiben ungefärbt. Dann aber kommt es auch nicht, wie beim Methylenblau, zur Bildung ungefärbter Derivate, der Farbstoff wird vielmehr nur als solcher ausgeschieden. Und schliesslich hat sich das Indigcarmin als eine Substanz erwiesen, die ohne ungünstige Nebenwirkungen vertragen wird und auch nicht im geringsten reizend auf die Nieren einwirkt. R. Heidenhain, der übrigens schon 1878 diesen Farbstoff verwendete und seinen Ausscheidungsmodus studirte, fand, dass die Glomeruli der untersuchten Nieren ein ungefärbtes Secret lieferten, dass die Farbstoffausscheidung demnach ausschliesslich von dem Epithel der Tubuli bestritten wurde. In dieser Hinsicht würde sich das Indigcarmin ähnlich verhalten wie die Harnsalze, und könnte man infolge dessen diese Methode der Functionsprüfung als eine physiologische bezeichnen, ein Umstand, durch den der Werth der Methode naturgemäss noch wesentlich erhöht wird. Ohne auf die günstigen Resultate der Indigcarminprobe hier näher einzugehen, sei nur betont, dass sie das Beste bei einseitigen Nierenaffectionen, d. h. bei einem Vergleich der Ausscheidungsfähigkeit beider Seiten (Ureterenkatheterismus, Chromocystoskopie) leistet. Wichtig ist, dass sie, wie die früher erwähnten Prüfungen, auch eine Reihe von Fehlerquellen hat, wenn auch in geringerem Maasse als diese (Veränderung der Farbe durch hochgestellten Urin, durch Blutbeimengung, durch reflectorische Polyurie, Voraussetzung saurer Reaction des Urins), ja dass sie gelegentlich völlig versagt (besonders Nephritis parenchymatosa, mitunter Pyelitiden u. a. m.). Dazu kommt, dass sich der Farbstoff zur quantitativen Bestimmung nur sehr wenig eignet.

Angesichts dieser Thatsachen musste es das grösste Interesse erregen, als von Seiten amerikanischer Forscher ein Farbstoff empfohlen wurde, der sich zur Functionsprüfung besser eignen sollte, als alle bisher angegebenen Substanzen. Es handelt sich um das Phenolsulfophthalein, das zuerst von Remsen synthetisch dargestellt wurde.

$C_6H_4\langle{}^{C(C_6H_4OH)_2}_{CO}\rangle O$	$C_6H_4\langle{}^{C(C_6H_4OH)_2}_{SO_2}\rangle O$
Phenolphthalein.	Phenolsulfophthalein.

Nach Sohon, dem Schüler Remsen's, ist dasselbe ein rothes krystallinisches Pulver, das sich in Wasser nur wenig, mehr in Alkohol und sehr gut in Natriumcarbonatlösungen auflöst. In Aether ist der Farbstoff unlöslich.

Eingehende Untersuchungen über das pharmakologische Verhalten des Phenolsulofphthalein wurden von Abel und Rowntree angestellt. Sie fanden, dass Subcutaninjectionen von Lösungen des Natriumsalzes reactionslos vertragen wurden. Der Farbstoff kann auch ohne nachtheilige Folgen per os verabfolgt werden, soll dabei aber sehr bitter und unangenehm schmecken. Nach einer Gabe von 0,1—0,15 g erscheint die Farbe im Verlaufe 1 oder $1^1/_2$ Stunden im Urin. Derselbe nimmt einen gelbrothen bis gelben Farbton an, so lange er sauer ist; macht man den Urin alkalisch, so erfolgt sofort der Umschlag zu einer prachtvoll purpurrothen Farbe, ähnlich der des Phenolphthalein. Nach subcutaner Application in Mengen von 1,6 ccm einer 5 proc. Lösung erscheint die Farbe bei gesunden Menschen innerhalb von 10 Minuten

im Urin. Im Gegensatz zum Phenolphthalein und seiner Substitutionsproducte aus der Halogengruppe, die ohne Rücksicht auf den Ort der Application durch den Darm ausgeschieden werden, stellten die Autoren fest, dass nur Spuren des Farbstoffes im Koth nachgewiesen werden konnten, dass der Farbstoff danach fast ausschliesslich durch die Nieren den Körper verlässt. Sie nehmen wohl mit Recht an, dass durch die Anwesenheit der SO_2-Gruppe die Fähigkeit der Salzgruppe gegeben ist und damit die Ausscheidungsmöglichkeit durch die Nieren. Untersuchungen am Frosch haben ergeben, dass das Phenolsulfophthalein wesentlich nur von den Epithelien der Tubuli ausgeschieden wird. Es würde sich demnach vielleicht ähnlich verhalten wie das Indigcarmin in Heidenhains Versuchen. Durch Untersuchungen an Hunden mit Gallenfisteln fanden sie nach Injection von 1 g des Farbstoffes die Galle schon vor Ablauf von 2 Stunden tiefroth gefärbt. Da sich selbst bei derartig hohen Dosen im Stuhlgang nur Spuren des Phenols finden, so muss eine Resorption des mit der Galle ausgeschiedenen Farbstoffes innerhalb des Darmes erfolgen. An der Aufnahme scheinen den Versuchen zu Folge alle in Frage kommenden Darmabschnitte betheiligt zu sein. Die Frage, ob der Farbstoff einen ungünstigen Einfluss auf die Nieren ausübt, konnten die Untersucher auf Grund ihrer Experimente strikt verneinen. Allerdings wirkten hohe Dosen, intravenös angewendet, leicht diuretisch. Auf den äusserst günstigen Eigenschaften des Phenolsulfophthaleins fussend, benutzten Rowntree und Geraghty diese Substanz als erste zur functionellen Nierenprüfung. Sie fanden die Angaben über seine Unschädlichkeit vollauf bestätigt, sahen, dass sie mit Hilfe des angewendeten Farbstoffes weitgehende Schlüsse auf die Leistungsfähigkeit der Nieren ziehen konnten und bemerkten ausserdem während ihrer Versuche, dass es sich sehr gut zu colorimetrischen Bestimmungen eignete.

Die von Rowntree und Geraghty auf Grund zahlreicher Untersuchungen am Versuchsthier und am Krankenbett gewonnene Technik der Probe ist kurz folgende. 20 Minuten bis $^1/_2$ Stunde, ehe die Probe angestellt wird, erhält der Kranke 300—400 ccm Wasser zu trinken, um auf diese Weise eine genügende Urinausscheidung zu erzielen. Dann werden 0,006 g des Farbstoffes in die Lumbalmusculatur injicirt und die Zeit der Application genau bestimmt. Der Patient wird nun katheterisirt und nach Abfluss des vorhandenen Urins ein Kölbchen vorgelegt, das einen Tropfen 25 proc. NaOH-Lösung enthält. Die Zeit des ersten Auftretens wird wiederum notirt und der Katheter entfernt. Der Untersuchte muss dann am Ende der ersten und der zweiten Stunde in besondere Gefässe Urin lassen. Die einzelnen Urinportionen werden nach Menge und specifischem Gewicht gemessen, danach mit 25 proc. NaOH-Lösung alkalisch gemacht und auf 1 Liter aufgefüllt. Die nothwendige Menge wird dann filtrirt und mit einer Testlösung verglichen. Als Standardlösung verwendeten die Untersucher eine Lösung von 0,003 g des Farbstoffes in 1 Liter Wasser, das mit wenigen Tropfen 25 proc. Natronlauge alkalisch gemacht wird. Diese Lösung soll farbbeständig sein, so dass sie für zahlreiche Versuche angewendet werden kann. Als Colorimeter diente Rowntree und Geraghty das von Dubosq angegebene Instrument. Da die Urinmengen, die nach einer Stunde ausgeschieden wurden, relativ gering sind und somit die Verdünnung mit destillirtem Wasser eine relativ grosse, so stört selbst hochgestellter Urin das Ablesungsresultat kaum. Für den Fall, dass die Eigenfarbe des Urins stören sollte (wir fanden das bei zahlreichen eigenen Versuchen nie) geben die Autoren zwei bequeme Wege an, diese Schwierigkeit zu umgehen. Entweder be-

diene man sich einer Urinlösung des Farbstoffes als Standardlösung oder man verwendet Bleiacetat, um die störenden Stoffe zu beseitigen. Durch diese Fällung wird allerdings etwas Farbstoff gleichzeitig niedergeschlagen und dadurch das Ablesungsresultat, wenn auch nur wenig, getrübt.

Normaler Weise werden bei Subcutaninjection von 6 mg Farbstoff die ersten Spuren zwischen 5 und 11 Minuten ausgeschieden, beträgt die procentuale Ausscheidung nach Ablauf einer Stunde 40—60 pCt. und nach der zweiten Stunde 20—25 pCt., so dass beim Gesunden die Gesammtausscheidung nach 2 Stunden zwischen 60 und 85 pCt. schwankt. Dabei macht man die Erfahrung, dass kein Abhängigkeitsverhältniss besteht zwischen ausgeschiedener Farbstoff- und Urinmenge, dass vielmehr beim Nierengesunden der Urin um so mehr Farbe enthält, in je geringerer Menge er ausgeschieden wird. Seit dem Bekanntwerden der Arbeiten der amerikanischen Forscher sind nur wenige Nachprüfungen vorgenommen worden.

Wesentlich auf dem Boden der ursprünglich angegebenen Methode steht Sehrt, der gute Resultate erzielte auch ohne die Patienten zu katheterisiren. Insbesondere fand er die Angabe der Autoren bestätigt, dass schon nach Ablauf zweier Stunden ein Urtheil über die Functionstüchtigkeit einer oder beider Nieren abgegeben werden kann. Auch Deutsch sieht vom Katheterisiren ab, doch dehnt er die Beobachtungszeit auf das Doppelte aus und verzichtet gleichzeitig auf die erste Bestimmung, wann es zum Erscheinen des Farbstoffes im Urin kommt. Als Injectionsort wählt er die tiefe Oberschenkelmusculatur. Die kurze Zusammenfassung seiner Untersuchungsergebnisse lautet: „Die anatomischen und functionellen Schädigungen entsprechen anscheinend den Störungen in der Phthaleinausscheidung. Der Farbstoff vermag anzugeben, wie gross die Gesammtfunction resp. die Einzelfunction der Nieren ist, was sie in maximo leisten kann, und ist dadurch prognostisch und diagnostisch verwerthbar".

In jüngster Zeit haben dann Fromme und Rubner die Angaben Rowntree und Geraghty's nachgeprüft. Sie empfehlen intravenöse Anwendung des Phenolsulfophthaleins und fordern eine dreistündige Beobachtungszeit.

Verlängerung der Beobachtungsdauer hält auch Vogel für nothwendig, der die Methode besonders bei einseitig kranken Nieren anwendete. Er bemisst die Zeit der maximalen Ausscheidung auf etwa 4 Stunden, will sich jedoch zu einer einwandfreien Beurtheilung der Nierenarbeit nicht mit dem begnügen, was die Nieren innerhalb einer begrenzten Zeit leisten, nach ihm ist allein die Menge der Gesammtausscheidung ausschlaggebend. Vogel ist der Meinung, dass die Hauptfrage nach der Arbeitsleistung jeder der beiden Nieren sowie nach der Gesammtausscheidung durch die Methode in glänzender Weise gelöst werden. Er hat sich deshalb bei der chirurgischen Therapie allein vom Ausfall der Phenolprobe leiten lassen, ohne auch nur einen Misserfolg verzeichnen zu müssen.

Nach Abschluss unserer gemeinsamen Untersuchungen haben dann auch Autenrieth und Funk noch ihre Resultate mitgetheilt. Bei selbst

ganz geringgradigen Nierenveränderungen finden sie eine erhebliche Minderausscheidung der erkrankten Niere innerhalb der ersten beiden Stunden. Dehnten sie die Beobachtungsdauer aus, so konnten sie feststellen, dass sich die Unterschiede mehr verwischten. Sie schliessen daraus wohl mit Recht, dass 1—2 Stunden Dauer der Controle vollauf genügt; ja sie halten für die leichteren Fälle 1 Stunde Beobachtungszeit für vollständig ausreichend. Werthe, welche Autenrieth und Funk bei Nierenkranken fanden, entsprechen wie die bei Gesunden berechneten absolut den Angaben der Amerikaner.

Bei unseren eigenen Untersuchungen sind wir wesentlich der ursprünglich angegebenen Technik gefolgt und haben keinen Anlass gesehen, erheblich von der Originalmethode abzugehen. Wir gehen jetzt in der Weise vor, dass wir den Patienten 0,006 g Phenolsulfophthalein tief in die Glutaealmusculatur injiciren. Nur in seltenen Fällen, wo eine starke Oligurie ausgesprochen ist, verabreichten wir den Betreffenden Flüssigkeit vor dem Versuch. Da wir nur gröberen Schwankungen in dem Erscheinen des Farbstoffes im Urin einige Bedeutung beimessen, sehen wir auch in der Regel von der Einführung eines Katheters ab, wenden denselben vielmehr bei Frauen und solchen Kranken an, die in Folge psychischer Hemmung Schwierigkeiten haben, in den geforderten Pausen zu uriniren. Wir weisen die Kranken im Uebrigen an, nach 5, 8, 10, 12 Minuten Urin zu lassen und führen den Katheter nur dann noch ein, wenn die Farbstoffausscheidung verzögert ist. In das Uringlas oder die betreffende Vorlage werden einige Tropfen 25 proc. Natronlauge hineingegeben. Nachdem das erste Erscheinen des Farbstoffes notirt ist, erhält der Kranke zwei Gläser, in die er nach Ablauf der ersten und der zweiten Stunde seinen Harn entleert. Menge und specifisches Gewicht werden dann bestimmt und danach erst die Menge des ausgeschiedenen Farbstoffes. Hierbei wird darauf geachtet, dass nicht unnöthige Farbverluste eintreten durch Benutzen der Vorlage, die die ersten Farbspuren enthält, durch sauberes Abspülen des Schwimmers und der Gefässe mit destillirtem Wasser. Die so erhaltenen beiden Flüssigkeitsquanten werden durch genügend 25 proc. Natronlauge alkalisch gemacht und nun beide Mengen mit destillirtem Wasser auf 1 Liter aufgefüllt. Man hat dann zur colorimetrischen Bestimmung dieser frischen Farbstofflösungen meist gar nicht erst nöthig, zu filtriren, da Trübungen gewöhnlich später auftreten. Nöthigt sehr starke Eigenfarbe des Urins zum Beseitigen derselben mit Bleiacetat, so muss man das in saurem Urin thun, da sonst leicht wesentliche Verluste das Resultat beeinträchtigen. Ist man aus äusseren Gründen verhindert, innerhalb kurzer Zeit Bestimmungen vorzunehmen, dann lässt man die Urinmengen am besten so stehen, falls dieselben sauer sind (goldgelber oder orangefarbener Ton). Anderenfalls empfiehlt es sich, wie auch Autenrieth und Funk betonen, den Urin anzusäuern (verdünnte Essig- oder Salzsäure). Lässt man die bereits zum Ablesen verwendbare Lösung stehen, so trübt diese sich sehr bald durch Ausfallen von Phosphaten und der Farbstoff verliert dann leicht an Intensität. Zur colorimetrischen Bestimmung bedienen wir uns des von Dubosq angegebenen Instrumentes, das auch Rowntree und Geraghty benutzen.



Die schon früher erwähnten Nachuntersucher verwendeten den Autenrieth-Königsberger'schen Apparat, der auf der Farbkeilmethode beruht. Das Dubosq'sche Colorimeter hat den Nachtheil, dass es theuer ist; es gestattet im Uebrigen aber sehr genaue Ablesungen, aus denen durch eine leichte Berechnung die Procentzahl zu ermitteln ist. Steht z. B. die Testlösung auf 10 und liest man auf der Vergleichsseite 25 ab, dann ergiebt der folgende Bruch die gewünschte Zahl in Procenten $10 \times 100 : 25 = 40$ pCt. Da man nun aber 0,006 g Farbstoff gegeben hat und die Testlösung nur 0,003 g enthält, muss noch die Hälfte der gefundenen Zahl genommen werden, also 20 pCt. Wir sind, wie erwähnt, mit der geschilderten, der Originalmethode nahezu gleichenden Technik sehr gut ausgekommen. Unnöthig erscheint uns insbesondere die intravenöse Anwendung des Phenolsulfophthaleins. Abgesehen von der Erschwerung der Methodik, die durch das Aufsuchen der Vene, besonders bei Kindern, gegeben ist, erscheint uns die unphysiologische plötzliche Ueberschwemmung des Körpers mit dem Farbstoff absolut nicht gleichgültig, wenn Abel und Rowntree auch erst bei höheren Dosen z. B. eine diuretische Wirkung des Farbstoffes sahen. Auch zur Chromocystoskopie eignet sich das Phenolsulfophthalein. Man ist allerdings, um den auftretenden Farbstoff sichtbar zu machen, gezwungen, die Blase mit einer alkalischen Flüssigkeit zu füllen. Sehrt empfiehlt zu diesem Zwecke 0,2 proc. Soda- oder Boraxlösung.

Bei der Anordnung, die wir also unseren Versuchen zu Grunde legten, sahen wir uns, wie schon oben erwähnt, in keiner Weise genöthigt, von der von Rowntree und Geraghty angegebenen Methodik abzuweichen, um klinisch brauchbare Resultate zu erlangen. Weder die Verlängerung der Beobachtungszeit aut 3 Stunden, noch auch die auf selbst 24 Stunden ergab für die einzelnen Formen der Nephritiden irgend welche Vortheile für die Feststellung der Diagnose und da die Farbstoffausscheidung nach 2 Stunden praktisch als vollendet angesehen werden kann, so erschien uns denn auch diese Zeit ausreichend, um aus den in diesem Zeitabschnitt gewonnenen Resultaten der Farbstoffausscheidung sichere Schlüsse auf die Schwere und Ausdehnung der jeweilig vorliegenden Erkrankung zu machen. Von dem Verhältniss der ausgeschiedenen Farbstoffmenge der ersten Stunde zu dem der zweiten soll später noch ausführlicher gesprochen werden.

Die Resultate, welche bisher die experimentellen Untersuchungen über die Function der einzelnen Theile der Nieren ergaben, haben noch immer nicht für die Absonderung der verschiedenen Harnbestandtheile zu sicheren Ergebnissen geführt. Auch die klinische Beobachtung konnte in Folge des so häufig gefundenen Missverhältnisses zwischen Function der Niere und dem vorliegenden pathologisch-anatomischen Befunde weitere Aufklärung in dieser Beziehung nicht bringen. Wenn wir hier die zur Zeit herrschende Anschauung über die Function der einzelnen Nierenabschnitte kurz anführen, so können wir Folgendes sagen: Die Ausscheidung des Wassers wird meist den Glomerulis zugeschrieben, doch muss hierbei sicher auch dem im Blutgefässsystem herrschenden Druck für das quantitative Verhalten des Harnwassers eine wichtige Rolle zu-

erkannt werden. Nach den grundlegenden Arbeiten der Romberg'schen Schule, vor Allem Schlayer's und seiner Mitarbeiter, scheinen die Glomeruli es auch zu sein, welche für die Ausscheidung des Milchzuckers Sorge zu tragen haben. Kochsalz wird nach der Ansicht dieser Autoren ebenso wie Jodkali allein durch die Tubuli ausgeschieden, so dass sie aus dem Grad der mehr oder weniger guten Ausscheidung des Salzes einen directen Rückschluss auf den Umfang der bestehenden Tubulusschädigung machen zu können glauben. Doch sprechen andere Autoren auch den Glomerulis einen Antheil an der Kochsalzausscheidung zu. Aehnliche Ansichten herrschen auch über die Eliminirung des Harnstoffes und nur für die Harnsäure wird jetzt wohl von den meisten der Untersucher der Ausscheidungsort in die Tubuli verlegt.

Bei dieser so geringen Ausbeute der Nierenphysiologie lag es natürlich nahe, zur weiteren Klärung dieser Verhältnisse experimentell Stoffe zu verwenden, deren Ausscheidungsort man kennt und deren Ausscheidungszeit gering ist und die ferner möglichst quantitativ ausgeschieden werden. Einen solchen Stoff besitzen wir eben in dem Phenolsulfophthalein.

Im Folgenden sollen nun auf Grund der klinischen Untersuchungen die Resultate mitgetheilt werden, welche sich für die einzelnen Formen der Nephritiden ergaben.

Beginnen möchten wir hier mit der chronischen interstitiellen Nephritis. Bei der Reichhaltigkeit unseres klinischen Materials waren wir in der Lage, gerade solche Fälle zur Untersuchung heranzuziehen, die das klinische Bild der Schrumpfniere in aller Reinheit boten. Es handelte sich um Patienten, die bei stark erhöhtem arteriellen Druck reichliche Mengen eines nur wenig concentrirten Harnes ausschieden, in dem sich Eiweiss in geringer Quantität bis zu 1 pM. und auch morphologisch-pathologische Elemente (hyaline, granulirte Cylinder, Nierenepithelien) in gleichem Verhältniss fanden. Das erste Erscheinen des Farbstoffes erlitt hier durchschnittlich eine Verzögerung bis zu 22 Minuten. Die Gesammtausscheidung dagegen war innerhalb der ersten 2 Stunden so gering, dass ihre Menge nur ungefähr 5 pCt. der eingeführten Quantität betrug. Wir mussten also hiernach auf einen ausgedehnten Process in den Nieren schliessen, der auch vor allen Dingen die Tubuli in stärkerem Maasse betroffen hatte. Das klinische Bild und vor Allem der weitere Verlauf der Erkrankungen bestätigten auch meist diese unsere Annahme.

Ein wichtigeres diagnostisches Hilfsmittel wurde uns aber das Phenolsulfophthalein in den Fällen, in denen schwere Erscheinungen von Decompensation des Herzens bei chronischer interstitieller Nephritis bestanden. Eine Gegenüberstellung der Resultate der functionellen Untersuchung an zwei Patienten, von denen der eine sich im Stadium der Decompensation als Zeichen einer primären Herzmuskelerkrankung befand, während der andere die gleichen Symptome infolge einer primären interstitiellen Nephritis darbot, mögen dies beweisen.

I. O. N., Schlosser, 48 Jahre alt, bot bei seiner Aufnahme in die Klinik das Bild schwerster Herzdecompensation. Es bestanden Oedeme an beiden Füssen, Unter-



schenkeln, Abdomen und Händen, ebenso in der Gegend des Kreuzbeines. Das Herz zeigte eine Verbreiterung nach links, der Puls war unregelmässig, klein, beschleunigt, die Töne sehr leise. Geräusche waren über dem ganzen Herzen hörbar, doch war in Folge der Decompensation eine genauere Bestimmung der Diagnose eines etwa vorhandenen Vitiums nicht möglich. Im Abdomen und in der rechten Pleurahöhle war Flüssigkeit nachzuweisen. Die Leber überragte um zwei Querfinger den rechten Rippenbogen und war auf Druck schmerzhaft (Stauungsleber). Der Urin war in seiner Menge und seinem specifischen Gewicht stark wechselnd; die Menge schwankte zwischen 200 und 1000 ccm in 24 Stunden. Das specifische Gewicht zwischen 1008 und 1020. Im Urin, der Eiweiss in mässigen Mengen enthielt (bis zu 1 pM. nach Esbach), fanden sich im Sediment vereinzelte granulirte Cylinder. Die functionelle Nierenuntersuchung mit Phenolsulfophthalein ergab: erstes Erscheinen des Farbstoffes nach 12 Minuten, Ausscheidung in der ersten Stunde 62 pCt., in der zweiten Stunde 17 pCt.; Werthe, die also nur bei Nierengesunden vorkommen.

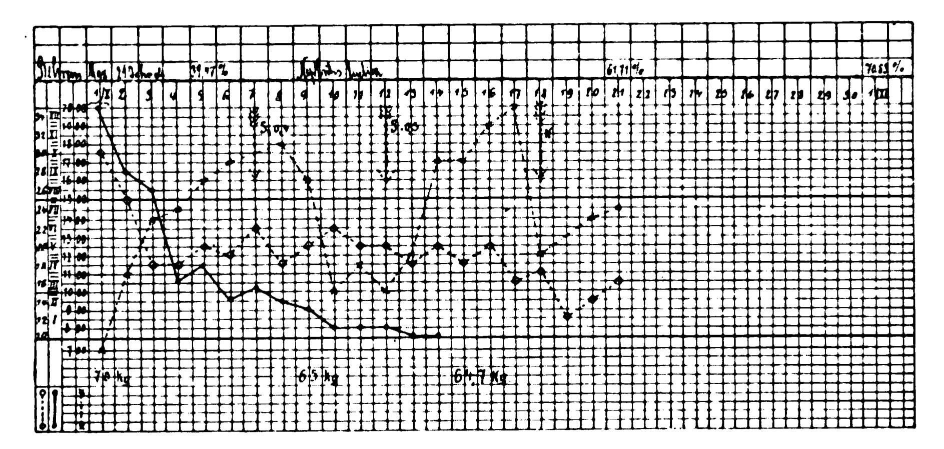
II. G. R., Landarbeiter, 43 Jahre. Bei seiner Aufnahme bestanden bei ihm Oedeme an beiden Unterschenkeln, starke Dyspnoe, das Herz zeigt eine Verbreiterung nach links, in mässigem Grade auch nach rechts. Der Puls war beschleunigt, schnellend, die Herztöne unrein, und auch hier wegen der Decompensation eine genauere Bestimmung der eventuell vorliegenden Klappenveränderungen nicht möglich. Die Gefässe zeigten ausserdem noch eine ziemlich starke Arteriosklerose. Im Bauchraum war freie Flüssigkeit nachweisbar. Der Urin, dessen Menge zwischen 500 und 900 ccm in 24 Stunden schwankte, enthielt Eiweiss bis 1 pM. nach Esbach und granulirte und hyaline Cylinder. Die Functionsprüfung mit Phenolsulfophthalein ergab, dass der Patient nach intraglutäaler Injection von 0,006 g messbare Mengen nicht ausschied. Wir konnten daher bei diesem Patienten, der die ganz gleichen klinischen Symptome wie der vorbesprochene zeigte, mit Sicherheit eine schwere Nierenschädigung constatiren und mussten nach unseren anderen Befunden annehmen, dass es sich um eine chronische interstitielle Nephritis handelte, die secundär zur Decompensation des Herzens geführt hatte, denn nur diese Formen der Nephritiden zeigen eine derartig geringe Ausscheidung. Die Diagnose wurde auch durch den bald darauf erhobenen Autopsiebefund bei dem zweiten Patienten, der im Coma uraemicum starb, bestätigt. Die Nieren fanden sich vergrössert und die Rinde stark verschmälert, die Kapsel theilweise adhärent. Auf dem Durchschnitt überall Blutungen, keine Zeichen von Amyloid der Niere.

Die ausserordentlich geringe Ausscheidung des Phenolsulfophthaleins, die wir bei den chronischen Nephritiden feststellen konnten, liess auch in uns die Vermuthung entstehen, dass in diesen Fällen vielleicht ausser einer Schädigung der Nieren auch noch die eines anderen Organs, nämlich der Leber, vorhanden sein könnte. Ein Verdacht, der bereits von Krehl in seiner pathologischen Physiologie bei der Besprechung der chronischen Nephritis und Urämie geäussert worden ist. Wenn man sich den Kreislauf des Phenolsulfophthaleins im Körper, wie er oben geschildert worden ist, noch einmal vergegenwärtigt, und die Rolle berücksichtigt, die die Leber hierbei spielt, so können wir das Verhalten des Farbstoffes sehr wohl als eine Stütze der von Krehl geäusserten Vermuthung ansehen.

Als ein Beispiel dafür, dass die Farbstoffausscheidung dem pathologischen Geschehen in den Nieren, soweit wir das aus dem klinischen Bilde schliessen dürfen, parallel geht, möge die nachfolgende Curve dienen. Dieselbe wurde bei einem 21 jährigen Schlächtergesellen M. B. aus Gr.



gewonnen, der mit den Symtomen einer acuten schweren Nephritis luetica in die Klinik aufgenommen wurde. Er hatte starke Oedeme an den Extremitäten, im Gesicht, am Abdomen, weniger am Thorax. Bei Urinmengen von 700 ccm und einem specifischen Gewicht von 1030, schied er $12^1/_2$ pM. Eiweiss nach Esbach aus. Das ungewöhnlich reichliche Sediment enthielt neben zahllosen Cylindern aller Art auch Blutkörperchencylinder, neben mässigen Mengen Leukocyten viel Blut. Ausserdem fand sich bei der Aufnahme eine ganz frische Initialsklerose am Penis, indolente Drüsenschwellungen in beiden Leistenbeugen, eine mässige Schwellung der Milz und eine Roseola mässigen Grades an Brust und Bauch. Unter Milchdiät und specifischer Behandlung gingen die Eiweissmengen von $12^1/_2$ pM. auf nur mehr Spuren innerhalb von 14 Tagen zurück. Vom 15. Tage an war der Urin völlig frei. Die Urinmengen stiegen innerhalb von 8 Tagen von 700 auf 1800 ccm, sanken dann am 10., 11. und 12. Tage wieder auf 1000 bis 1150. Am 17. Tage wurde eine zweite polyurische Zacke mit 2000 ccm erreicht und erst vom 20. bis



21. Tage an stellten sich die Nieren wiederum auf constante und Durchschnittswerthe ein. Würde man also die Curve bewerthen, wie Schlayer dies bei seinen experimentellen Nephritiden that, so hätte man nach einem Stadium der Ueberempfindlichkeit mit Polyurie am 8. Tage eine kurze Phase der pseudonormalen Einstellung bezw. der beginnenden Unterempfindlichkeit am 10., 11. und 12. Tage, der dann allerdings nicht die Anurie, sondern nach einem abermaligen polyurischen Anstieg am siebzehnten Krankheitstage der normale Ausscheidungsmodus, die Reparation Platz machte. Die Farbstoffausscheidung betrug am 5. Krankheitstage bei einer Urinmenge von 1600 und 4 pM. Eiweiss, nur 39,47 pCt. nach Ablauf zweier Stunden. Eine Wiederholung der Probe am 21. Tage, zu einer Zeit also, wo bei völligem Wohlbefinden des Untersuchten die Erscheinungen der Nephritis abgeklungen waren, ergab die Gesammtausscheidung 61,7 pCt. erreichte damit also kaum die untere Grenze dessen, was wir als normal anzusehen gewohnt sind. Dass die Nieren zu dieser Zeit keineswegs schon unter optimalen Bedingungen arbeiteten, zeigte eine dritte Prüfung, die 10 Tage später vorgenommen wurde und einen Ausscheidungswerth von 70,83 pCt. ergab.

Für die acuten parenchymatösen Nephritiden fanden wir denn auch in allen übrigen Fällen den gleichen Modus der eben beschriebenen Ausscheidung. Als besonders bemerkenswerth für die Empfindlichkeit der functionellen Prüfung mit Phenolsulfophthalein, die eine Schädigung der Nieren bereits erkennen lässt, wenn noch alle klinischen Symptome fehlen, möchten wir noch folgenden Fall anführen. Es handelte sich um einen 14jährigen Schüler L. B., der nach einem mittelschweren Scharlach, obwohl im Urin weder Eiweiss noch morphologische Bestandtheile nachzuweisen waren, nur eine Ausscheidung von 40,4 pCt. zeigte, also einen Werth, der bereits unterhalb der Grenze des Normalen stand. Ausserdem fand sich auch ein Verhalten des Farbstoffes, das wir nur in pathologischen Fällen zu beobachten Gelegenheit hatten. Es wurde nämlich in der zweiten Stunde die gleiche Menge wie in der ersten ausgeschieden, während sonst in normalen Fällen die Ausscheidung der ersten Stunde die der zweiten um 10, ja bis zu 30 pCt. übertrifft. Bei diesem Knaben setzte dann ungefähr 8 bis 10 Tage später eine Scharlachnephritis ein, die ungefähr 3 Wochen bestand. Leider standen keine weiteren Fälle, bei denen ähnliche Beobachtungen möglich gewären wären, zur Verfügung.

Die Prüfung die wir mit Diureticis und deren Einfluss auf die Ausscheidung des Farbstoffes vornahmen, ergab an Nierengesunden keine Vermehrung der Menge, in Bezug auf die Gesammtquantität der Ausscheidung innerhalb 2 Stunden. Doch schien die Zeit des ersten Erscheinens des Farbstoffes im Urin abgekürzt zu sein.

Herausheben möchten wir aus den übrigen parenchymatösen Nephritiden wegen ihres anderen pathologisch-anatomischen Befundes die Scharlachnephritis. Untersuchungen, die in dieser Hinsicht an Scharlachkranken vorgenommen wurden, liessen jedoch eine Veränderung in der Ausscheidung des Farbstoffes nicht erkennen, sondern auch hier ging die Ausscheidungsmenge der Schwere der klinischen Erscheinungen parallel.

Eine sichere diagnostische Stütze war uns dann auch der Farbstoff bei der functionellen Prüfung einseitiger Nierenerkrankungen mit Hülfe des Ureterenkatheterismus. Wir verfuhren dabei so, dass wir die Ureterenkatheter während zweier Stunden liegen liessen, die ausgeschiedene Urinportion jeder Niere wurde dann auf nur 500 ccm aufgefüllt und von jedem Theile der darin enthaltene Farbstoff colorimetrisch bestimmt. Zur Feststellung der Gesammtausscheidung wurden dann beide Mengen zusammengegossen und noch einmal die ausgeschiedenen Mengen mit dem Dubosq'schen Apparat gemessen. Wir gelangten dann natürlich zu den gleichen Werthen, wie wenn wir aus der Summe der beiden ersten das arithmetische Mittel zogen. Aus dem ersten Resultat ersahen wir dann nur das Verhältniss der Ausscheidungen der beiden Nieren zu einander.

Wir prüften dann auch noch das Verhalten des Phenolsulfophthaleins bei experimentell erzeugten Nephritiden und zwar an tubulären wie auch an vasculären. In der Versuchsanordnung hielten wir uns an die Methodik, wie sie von Schlayer und Takayasu in ihrer Arbeit „Untersuchungen über die Function kranker Nieren" angewandt worden ist.



Wir orientirten uns zuerst an einer grösseren Reihe von normalen Kaninchen über den Procentgehalt der Farbstoffausscheidung innerhalb der ersten zwei Stunden nach Injection in die Rückenmusculatur. Die Werthe, die wir hierbei fanden, schwanken zwischen 40 und 50 pCt. des gesammten injicirten Phenolsulfophthaleins, dessen Dosis wieder 6 mg betrug. Die Thiere erhielten dann von einer 1 proc. Urannitratlösung 1 ccm pro Kilogramm Thier intramusculär. Am darauf folgenden Tage war schon eine starke Verminderung der Ausscheidungen einer neu eingeführten Farbstoffmenge nachzuweisen. Vom zweiten Tage an war dann bei Wiederholung des Versuches Farbstoffausscheidung überhaupt nicht mehr zu erlangen. Wir sahen also auch hier in Uebereinstimmung mit unseren klinischen Befunden die Ausscheidung parallel gehen mit der Schwere der Tubulusschädigung, denn in allen diesen Fällen bestand eine ausgedehnte tubuläre Nephritis, die schon am zweiten Tage äusserst hochgradig war. Was die vasculären Nephritiden betraf, so konnten wir zu einem abschliessenden Urtheil nicht kommen, da die sehr starke Oligurie oder Anurie die Wiedererlangung des Farbstoffs verhinderte. Die von Schlayer und Takayasu angegebenen Dosen zur Erzeugung der vasculären Nephritis scheinen auch etwas zu hoch genommen zu sein, denn obwohl wir uns stets weit unter der oberen Grenze der von ihnen angegebenen Mengen hielten — es waren dies für Kantharidin bis zu 5,96 mg pro Kilogramm Thier — für Arsen bis zu 7,6 mg pro Kilogramm Thier, starb doch die Hälfte der Versuchsthiere wenige Stunden nach der Injection an den Folgen der schweren Allgemeinschädigung und vom zweiten Tage nach der Injection liess sich irgend welche Einwirkung des eingeführten Arsens und Kantharidins auf die Farbstoffausscheidung nicht mehr feststellen.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen können wir kurz dahin zusammenfassen:

1. Gegenüber allen anderen Methoden der functionellen Nierendiagnostik verdient die Untersuchung mit Phenolsulfophthalein wegen ihrer Einfachheit und Zuverlässigkeit den Vorzug.
2. Während bei der Untersuchung normaler Nieren die in der ersten Stunde ausgeschiedene Farbstoffmenge die der zweiten um ein Beträchtliches übersteigt, werden in pathologischen Fällen die Farbstoffmengen gleich, oder die Ausscheidung in der zweiten Stunde ist sogar grösser, als die in der ersten.
3. Bei der Beurtheilung einseitiger Nierenerkrankungen leistet das Phenolsulfophthalein gute Dienste, wenn man nach erfolgtem Ureterenkatheterismus die von jeder Niere in zwei Stunden ausgeschiedenen Farbstoffmengen in Betracht zieht.
4. Es lassen sich Nierenschädigungen nachweisen, die klinisch in Bezug auf Eiweissausscheidung und morphologische Bestandtheile keinen pathologischen Befund bieten.
5. Die Annahme, dass bei chronischer Nephritis ausser der Schädigung der Niere auch eine Leberschädigung vorhanden ist, wird durch das Verhalten des Phenolsulfophthaleins wahrscheinlich gemacht.



Literatur.

1. Lépine, Sur la perméabilité rénale. Lyon méd. 1898.
2. Dreyfus, Ibidem. Ref. Centralbl. f. inn. Med. 1898.
3. Müller, Fr., Ueber die Ausscheidung des Methylenblau durch die Nieren. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899. Bd. 63.
4. Achard et Castaigne, L'examen clinique des fonctions rénales par l'élimination provoquée. Paris 1900.
5. Bugge, Sur l'importance diagnostique des injections de bleu de methylène dans les affections des reins. Norsk. Mag. f. Laegevidensk. Christiania 1901.
6. Voelker und Joseph, Functionelle Nierendiagnostik ohne Ureterenkatheter. Münch. med. Wochenschr. 1903.
7. Dieselben, Ueber Chromocystoskopie. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
8. Abel und Rowntree, On the pharmacological action of some phthaleins and their derivates etc. The Journ. of pharmacol. and experim. therapeut. 1909/10. Vol. 1. p. 231.
9. Remsen, Americ. chem. journ. Vol. 6. p. 280.
10. Sohon, Ibidem. Vol. 20. p. 257.
11. Rowntree und Geraghty, An experimental and clinical study of the functional activity of the kidneys by means of phenolsulphophthalein. The Journ. of pharmacology and experim. therapeut. 1909/10. Vol. 1. p. 579.
12. Krehl, Pathologische Physiologie.
13. Heubner, Lehrbuch der Kinderkrankheiten.
14. Schlayer und Takayasu, Untersuchungen über die Function kranker Nieren. Deutsches Arch. f. klin. Med.
15. Fromme und Rubner, Ueber die Bedeutung der Phenolsulfophthaleinprobe zur Prüfung der Function der Nieren. Berliner klin. Wochenschr. 1912. No. 40. S. 1889.
16. Vogel, Das Phenolsulfophthalein in der functionellen Nierendiagnostik. Ebendas. No. 46. S. 2172.
17. Autenrieth und Funk, Ueber einige colorimetrische Bestimmungsmethoden: Die nierendiagnostische Methode von Rowntree und Geraghty, die Bestimmung des Rhodans im Speichel etc. Münch. med. Wochenschr. 1912. No. 49. S. 2657.
18. Sehrt, Die Phenolsulfophthaleinmethode zur Bestimmung der Nierenfunction. Centralbl. f. Chir. 1912. No. 33. S. 1121.



VII.

Aus der II. med. Universitäts-Klinik der Königl. Charité zu Berlin.

Fieber und Chininwirkung im Fieber.

Von

Dr. med. **Rahel Hirsch,**

Assistentin der Klinik.

(Mit 2 Abbildungen und 5 Curven im Text.)

Einleitung.

Ehe ich auf die einzelnen historischen Daten der Stoffwechselpathologie des Fiebers eingehe, möchte ich einige Hauptgesichtspunkte, auf die ich im Einzelnen noch zurückkommen werde, hervorheben.

Während man bis auf Traube die Wärmesteigerung im Fieber als Folge vermehrter Wärmebildung angesehen hatte, trat Traube[1]), der ursprünglich auch diese Anschauung vertreten, 1863 mit der Behauptung hervor, dass es sich beim Fieber im Wesentlichen nicht um vermehrte Wärmebildung, sondern um verminderte Wärmeabgabe handle; letztere komme durch Contraction der kleinen und kleinsten Hautgefässe zu Stande. Traube ist auch einer der ersten Forscher gewesen, der vermehrte Harnstoffbildung im Fieber constatirt hat; sie ist aber nach ihm nicht Stoffwechselproduct, sondern entsteht durch Oxydation albuminöser Stoffe im Blute. Die Wärmeproduction wird dadurch wenig oder gar nicht beeinflusst.

Diese neue Traube'sche Theorie entfesselte einen Sturm in der wissenschaftlichen Welt und bildet den Ausgangspunkt zahlreicher Stoffwechseluntersuchungen. Die Harnstoffvermehrung ist nämlich nach Traube auch Ausdruck verminderter Oxydation in den Geweben. Für die Wärmeproduction kommen neben den Kohlehydraten noch hauptsächlich die Fette in Betracht. Wenn sich auch Traube's Standpunkt in der Verallgemeinerung nicht haltbar erwies, so liegt in der Anregung, die er der wissenschaftlichen Welt geschenkt, allein schon grosses Verdienst.

Liebermeister[2]) stellte dann auf Grund experimenteller Daten fest, dass die Verminderung der Wärmeabgabe innerhalb einer halben Stunde noch nicht ausreiche, die Gesamtkörperwärme in dieser Zeit um 1° zu erhöhen. Fieber ist nach Liebermeister ein Symptomencomplex,

1) Traube, Allgem. med. Centralztg. 1863, 1864. Ges. Abhandl. Bd. II. S. 637, 679.

2) Liebermeister, Path. u. Therapie des Fiebers. 1875.



der durch veränderte Wärmeregulirung ausgelöst wird. Die Wärmeproduction wird hierdurch über die Norm gesteigert, die Wärmeabgabe zwar ebenfalls, aber nicht in dem Maasse wie die Production. „Zum Wesen des Fiebers gehört, dass die Wärmeregulation gewissermaassen auf einen abnorm hohen Temperaturgrad ‚eingestellt' ist. Es existirt im fieberkranken Körper die Tendenz, die Körpertemperatur auf einer abnorm hohen Stufe zu erhalten."

Traube's Theorie, die hauptsächlich durch Liebermeister und Leyden in den sechziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts verdrängt worden war, kam dann durch Senator in modificirter Weise wieder zu Ansehen. Je nachdem man in der Folge dann Erhöhung oder Verminderung des Stoffwechsels im Fieber festgestellt und dabei gleichzeitig vermehrte oder verminderte Wärmeabgabe constatirt hatte, sah man in der Temperatursteigerung entweder das Primäre, die Ursache des nach Maassgabe der vermehrten Harnstoffausscheidung erhöhten Stoffwechsels, oder den Folgezustand erhöhten Eiweisszerfalles. Nachdem der erhöhte Stoffumsatz für das Eiweiss allgemein beobachtet worden war, entbrannte ein Kampf um das Verhalten der stickstofffreien Substanz im Fieber.

Liebermeister und Leyden vertraten auf Grund experimenteller Forschungsergebnisse den Standpunkt, dass im Fieber auch die Kohlensäureausscheidung vermehrt sei, was von Senator energisch bis an sein Lebensende bestritten worden ist. Senator ging in seinen Ausführungen so weit, dass er den Satz aufstellte, der Körper werde im Fieber ärmer an Eiweiss und reicher an Fett.

Kraus[1]), der zuerst beim fiebernden Menschen die Zuntz-Geppert'sche Methode in die Klinik eingeführt und mit dieser Methode die Frage der Kohlensäureausscheidung beim Menschen zu entscheiden versucht hat, war auf Grund seiner eigenen Beobachtung und nach Würdigung der bis zum Jahre 1906 vorliegenden Untersuchungen zu folgendem Resultate gelangt: „Dass der respiratorische Quotient durch den fieberhaften Process bezw. durch die allgemeine Reaction der Infecte an sich nicht beeinflusst wird und deshalb wie beim Gesunden abhängig ist vom jeweiligen Ernährungszustand, dem Körperbestand und dem jeweilig der Zersetzung anheimfallenden Material."

Meine eigenen experimentellen Beobachtungen haben nun, wie ich vorwegnehmend gleich an dieser Stelle betonen möchte, zur Entscheidung dieser Frage — ob Fettzerfall neben dem Eiweisszerfall wesentlich in Betracht zu ziehen ist — werthvolles Material geliefert. Der fiebernde Mensch, wie das fiebernde Thier verlieren zumeist nach kürzerer oder längerer Fieberdauer den Appetit, die Nahrungsaufnahme verschlechtert sich, und unter solchen Umständen kann man daher die Stoffwechselvorgänge nicht auf das Fieber allein zurückführen.

Auch Stähelin's Fieberhund zeigte dies schon am ersten Krankheitstage, er frass die Nahrung nicht mehr ganz auf. Auch „in den

1) Kraus, Fieber und Infection. v. Noorden's Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. S. 630.



nächsten Tagen konnte er nur mit Mühe zum Fressen seiner Portion gebracht werden". Er hat als „Fieberhund" 20 Tage gelebt. Mein erster Fieberhund, ein Thier von 35 kg Körpergewicht, dessen Stoffwechsel bei qualitativ und quantitativ gleicher Nahrung 2 Monate vor dem Fieber beobachtet worden ist, hat 2 Monate lang gefiebert und dabei dieselbe Nahrung wie in den gesunden Tagen qualitativ und quantitativ selbst an den schwersten Krankheitstagen bis zum Todestage mit einem Male aufgefressen. Das Thier ist, wie die Obduction ergeben hat, lediglich an Fieberkachexie zu Grunde gegangen. Nirgends waren entzündliche Processe zu constatiren. Ueberall war der auffallende Fettschwund zu constatiren.

Wenn von diesem Thiere auch gar keine Stoffwechselversuche vorlägen, so würde nach dem Obductionsbefund die Berücksichtigung der Thatsache allein, dass täglich die vollständige Nahrungsaufnahme wie in den gesunden Tagen mit derselben Fresslust zu beobachten gewesen, schon genügen, um behaupten zu können, dass im Fieber die Fettzerstörung neben dem Eiweisszerfall gleichwerthig eine Rolle spielt. Die bei diesem Thiere beobachtete fettige Degeneration des Herzmuskels und der Nieren kommt neben dem totalen Fettschwund des Unterhautgewebes gar nicht in Betracht.

Was die verminderte Wärmeproduction anbetrifft, so kann solche auch nach meiner experimentellen Erfahrung „gelegentlich" bei hoher Fiebertemperatur vorkommen, es handelt sich dabei aber sicherlich nur um ein Stadium, um ein vorübergehendes. Die früher so oft hervorgehobene unbedingte Abhängigkeit der Fiebercurve von Stoffwechselvorgängen und umgekehrt dürfte nach meinen Chininversuchen als erledigt gelten. Die hohe Temperatur kann durch Chinin ganz unbeeinflusst bleiben und der vorher bedeutend gesteigert gewesene Stoffwechsel sich dabei auf normales Niveau wieder einstellen.

Diese Divergenz der Erscheinungen deutet darauf hin, dass die wärmeregulatorischen Mechanismen durch Chinin nicht beeinflusst werden. Die Unabhängigkeit der Fiebercurve von dem Stoff- und Energieumsatz stützt den von Liebermeister zuerst ausgesprochenen und von Kraus stets propagirten Satz, dass der Fiebernde die Tendenz hat, seine Temperatur auf abnorm hoher Stufe zu halten.

Kraft- und Stoffwechsel im Fieber.

Priestley und Lavoisier haben sich zuerst wissenschaftlich-experimentell mit der Frage der Eigenwärme beschäftigt und nachgewiesen, dass die Athmung ein Verbrennungsprocess ist, dass Sauerstoff aufgenommen und als Verbrennungsproduct Kohlensäure ausgeschieden wird. „Drei Regulatoren beherrschen", nach Lavoisier[1]), „die thierische Maschine, die Respiration, die Wasserstoff und Kohle verbraucht und Wärme liefert, die Transpiration, die je nach Bedürfniss mehr oder weniger Wärme fortschafft und dadurch die Temperatur sinken oder steigen

1) Lavoisier, Mém. de l'acad. de science. 1789.



lässt, endlich die Digestion, welche dem Blute ersetzt, was es durch Respiration und Transpiration verliert. Diese drei Cardinalsätze sind dann der Ausgangspunkt zahlreicher Stoffwechseluntersuchungen im Fieber gewesen.

Die Lehre vom febrilen Stoffumsatz wurde angeregt durch die Beobachtung Traube's[1]), die er zusammen mit Jochmann gemacht hatte: die Vermehrung der Harnstoffausscheidung im Fieber. Dieser Befund wurde von vielen Autoren nachgeprüft und bestätigt, so besonders von Huppert[2]), Unruh[3]), Senator[4]) und Naunyn[5]).

Naunyn hatte beim experimentell erzeugten Fieber des Hundes constatirt, dass Steigerung des Eiweisszerfalles durch die Oxydationsvorgänge auftritt, ehe die Steigerung der Temperatur durch das Thermometer zu erkennen ist. Dieses Symptom des gesteigerten Eiweissumsatzes löste dann die Frage aus, ob dieser erhöhte Eiweisszerfall Ursache oder Folgezustand der gestörten Wärmeregulation sei. Naunyn und v. Leyden sahen in der Störung der Wärmeregulation das wesentliche Moment, während Senator dem erhöhten Eiweisszerfall besondere Bedeutung zusprach.

Man schenkte dann weiterhin den stickstofffreien Substanzen im Fieber nach Maassgabe der Kohlensäureausscheidung Aufmerksamkeit. Nach Auerbach[6]) sollte letztere vermindert sein. Dasselbe fanden Lehmann und Senator bei kleinen Thieren.

Von Bedeutung sind dann vor Allem die umfassenden Versuche von v. Leyden[7]), durch die er ebenso wie Liebermeister[8]) constatirt hat, dass die Wärmeabgabe in sämmtlichen Stadien des Fiebers gesteigert ist, und zwar ziemlich proportional der Temperaturerhöhung. Da v. Leyden keine vermehrte Wasserproduction dabei beobachtete, nahm er an, dass bei hohem Fieber eine Wasserretention bestehe. Durch Unruh (l. c.) liess v. Leyden (l. c.) dann Untersuchungen über die stickstoffhaltigen Substanzen anstellen und beschäftigte sich selber mit respiratorischen Vorgängen im Fieber.

1) Traube und Jochmann, Zur Theorie des Fiebers. Deutsche Klinik. 1855. No. 46.

2) Huppert und Riesell, Ueber den Stickstoffumsatz im Fieber bei Febris recurrens. Arch. f. Heilk. Bd. 7, 8, 10.

3) Unruh, Ueber die Stickstoffausscheidung bei fieberhaften Krankheiten. Virch. Arch. Bd. 48.

4) Senator, Untersuchungen über den fieberhaften Process. 1873. — Beitrag zur Lehre von der Eigenwärme nach dem Fieber. Virch. Arch. 1869. Bd. 48. — Untersuchung über die Wärmebildung nach dem Stoffwechsel. Reichert und du Bois-Reymond's Arch. 1872.

5) Naunyn, Reichert's und du Bois-Reymond's Arch. f. Anat. u. Phys. 1870. S. 159.

6) Auerbach, Erwägungen über die Ursachen der Fieberwärme. Deutsche Klinik. 1864. No. 22 u. 23.

7) v. Leyden, Untersuchungen über die Respiration im Fieber. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1869. Bd. 7. S. 536. — Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1868. No. 47 u. 48.

8) Liebermeister, Pathologie und Therapie des Fiebers. Leipzig 1875.



Um dieselbe Zeit ist Senator (l. c.) (1869) mit seiner ersten ausführlichen Arbeit über verschiedene Fragen der Fieberlehre hervorgetreten. Dass der gesteigerten Harnstoffausscheidung eine vermehrte Harnsäureausscheidung entsprach, hatten Bartels[1]) und Senator früher schon gefunden. Auch das Kreatinin und die absolute Menge freier Säure sollten vermehrt ausgeschieden werden.

Nach v. Leyden's Untersuchungen besteht eine unbedingte Abhängigkeit der Kohlensäureausscheidung von Temperatursteigerungen im Fieber nicht, obwohl die CO_2-Production im grossen Ganzen darnach gesteigert ist. Lehmann und Senator (l. c.) fanden bei kleineren Thieren eher eine Verminderung der Kohlensäureausscheidung im Fieber.

v. Leyden hielt an seinem Untersuchungsergebniss, dass neben der N-Ausscheidung die CO_2-Production gesteigert ist, nach erneuten Fieberuntersuchungen mit A. Fränkel[2]) fest. Sie fanden nämlich, dass bei fiebernden und hungernden Hunden eine Steigerung der CO_2-Ausscheidung eintritt, während beim Hungern allein die CO_2-Menge abnimmt. Das Eiterfieber der Hunde zeigt nach v. Leyden und A. Fränkel zu Beginn oder auf der Höhe des Fiebers eine exquisite Steigerung der CO_2-Production. Die Autoren betonen ausdrücklich, dass es sich nicht um eine vermehrte Ausscheidung der im Körper vorhandenen Kohlensäure, sondern um den Folgezustand gesteigerter Verbrennungsprocesse im Körper handelt.

Wertheim[3]) hat nach wiederholt angestellten Versuchen beim fiebernden Menschen ausnahmslos Verminderung der Kohlensäureausscheidung beobachtet. Die absolute Ausathmungsluftmenge war dabei „fast jedesmal vermehrt“.

Senator hat im Respirations-Calorimeter an verschiedenen Hunden Untersuchungen gemacht. Von den 7 Versuchsreihen zeigten 3 auch an späteren Fiebertagen Verminderung der Kohlensäure. In den übrigen Reihen tritt deutliche Vermehrung auf. Letztere bedeutet nach Senator nur vermehrte Ausscheidung. Nach Senator entspricht selbst die durchschnittliche Zunahme der CO_2-Ausscheidung nicht der gleichzeitig beobachteten Vermehrung des Harnstoffes. Der Eiweisszerfall ist stärker im Eiterfieber als die Verbrennung von N-freien Substanzen bis zur Kohlensäure, letztere erscheint sogar herabgesetzt. Daher wird nach Senator der fiebernde Körper relativ fettreicher als der nichtfiebernde bei gleicher Ernährung, und daraus erklärt Senator die häufige fettige Degeneration der Gewebe. Die Wärmeabgabe ist nach Senator anfangs eher vermindert, niemals vermehrt. Senator zweifelt überhaupt daran, ob bei länger dauerndem Fieber unter denselben Ernährungsbedingungen die insgesammt producirte Wärmemenge grösser ist als sie in derselben Zeit ohne Fieber gewesen wäre.

1) Bartels, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1875. Bd. 1. S. 13.

2) v. Leyden und Fränkel, Ueber den respiratorischen Gasaustausch im Fieber. Virch. Arch. 1879. Bd. 76. S. 136.

3) Wertheim, Gustav, Neue Untersuchungen über den Respirations-Gasaustausch im fieberhaften Zustande des Menschen. Med. Jahrb. d. k. k. Ges. d. Aerzte in Wien. 1882.



In diesen Anschauungen manifestirt sich der principielle Unterschied zwischen der Theorie Senator's und der von Liebermeister und v. Leyden vertretenen Anschauung. Eine Entscheidung der von Senator aufgestellten Behauptung suchte dann zum ersten Male Kraus[1]) beim fiebernden Menschen zu treffen. Nach der Zuntz-Geppert'schen Methode fand Kraus, dass Fieber vorhanden sein kann, ohne dass der respiratorische Gaswechsel nennenswerthe Abweichungen von der Norm aufweist. Da, wo Steigerung überhaupt nachweisbar gewesen, stand sie zur Höhe der Temperatur nicht in directem Verhältniss.

Mit derselben Methodik stellte A. Loewy[2]) dann fest, dass die vermehrte Körperwärme durchaus nicht immer mit einer Steigerung der Verbrennungen im Körper parallel verläuft. Auch Loewy fand die Unabhängigkeit einer vorhandenen Steigerung des Gaswechsels von der Temperaturhöhe, sowie, dass auf der Höhe des Fiebers die Oxydationen vollkommen normal sein können.

May[3]) hat an Kaninchen, die mit Schweinerothlauf inficirt waren, eingehende Untersuchungen angestellt; er fand erst am zweiten Fiebertage Steigerung des Stoffumsatzes. Mit dem Abnehmen der Temperatur sank auch der Stoffumsatz zur Norm ab.

Lilienfeld[4]) constatirte ebenfalls beim fiebernden Kaninchen erhöhte Kohlensäureausscheidung; dasselbe fand Finkler[5]) beim fiebernden Meerschweinchen.

Beim fiebernden Thiere hat Rosenthal[6]) gefunden, „dass im Stadium des Temperaturanstieges die Wärmeabgabe vermindert ist", so „dass wir daher berechtigt sind, die Temperaturerhöhung in diesen Fällen als Folge der Wärmeretention anzusehen". Beim fiebernden Menschen kam Rosenthal zu ähnlichen Resultaten: Verminderung der Wärmeabgabe im Fieberanstieg, Vermehrung auf der Höhe des Fiebers.

Nebelthau[7]) fand bei seinen calorimetrischen Untersuchungen an hungernden Kaninchen im fieberfreien und fieberhaften Zustande vermehrte Wärmeabgabe und vermehrte Kohlensäureausscheidung beim Ansteigen der Körpertemperatur. Bei einigen Versuchen ist die Gesammtwärmeabgabe im Fieberstadium vermindert, allerdings nur vorübergehend im Fieberanstieg während einzelner Stunden.

---

1) Kraus, F., Respiratorischer Gasaustausch im Fieber. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 18.

2) Loewy, A., Stoffwechseluntersuchungen im Fieber und bei Lungenaffection. Virch. Arch. 1891. Bd. 126. S. 13.

3) May, Ueber Stoffwechsel im Fieber. Zeitschr. f. Biol. Bd. 30. S. 1.

4) Lilienfeld, Untersuchungen über den Gaswechsel fiebernden Thiere. Pflüger's Arch. 1883. Bd. 32. S. 293.

5) Finkler, Ueber das Fieber. Pflüger's Arch. Bd. 29. S. 198.

6) Rosenthal, Die Wärmeproduction im Fieber. Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 32. S. 785; und Festschrift für Virchow. 1891. Bd. 1. S. 413.

7) Nebelthau, Calorimetrische Untersuchungen am hungernden Kaninchen im fieberfreien und fieberhaften Zustande. Habil.-Schrift. R. Oldenburg, München 1894.

Mit Rubner's Calorimeter haben Krehl und Matthes[1]) an fiebernden Meerschweinchen und Kaninchen langdauernde Versuchsreihen angestellt. Der Temperaturanstieg erfolgte mit Ausnahme von 2 Fällen unter Erhöhung der Wärmebildung. Im Mittel verhält sie sich zu der der Norm wie 110 : 100.

Auch Krehl und Matthes finden, wie Kraus betont hat, dass die erhöhte Wärmeproduction mit der Temperatursteigerung nicht parallel verläuft. Sie finden, wie Rosenthal, dass im Allgemeinen bei dem Temperaturanstieg das Thier seine Wärmeabgabe einschränkt. Auf der Höhe des Fiebers wurde mit Ausnahme weniger Fälle eine Erhöhung der Wärmebildung beobachtet. Maximale Steigerung = 160 : 100, niedrigste = 107 : 100, das Mittel lag bei 119. Die Versuche sind durchweg im Hungerzustand angestellt.

Dass bei fiebernden Menschen eine, wenn auch mässige Steigerung der Oxydationen vorkommt, fand Riethus[2]), aber auch er constatirte dies nicht als Regel. Ueber herabgesetzten Stoffwechsel im Fieber liegen demgegenüber auch Untersuchungsergebnisse vor. So nach Robin und Binet[3]) bei einem Fiebernden kurz vor seinem Tode. Aehnliche Befunde beim fiebernden Menschen theilen Arlong und Laulanié[4]) mit. Sie fanden bei Diphtherie Abnahme der O_2-Aufnahme und der CO_2-Ausscheidung. Ueber Beobachtungen bei mit Pyocyaneusculturen inficirten Kaninchen berichtet Henrijean[5]) dasselbe.

Beim Tuberculinfieber des Menschen fand Steyrer[6]), dessen Beobachtungen sich auf den Gesammtstoff- und Energieumsatz von 24 Stunden beziehen, dass bei mässiger Temperatursteigerung und relativ kurzer Dauer der Gesammtstoffwechsel nicht gesteigert zu sein braucht.

Stähelin[7]) stellte am Hunde bei länger dauerndem Fieber den Gesammtumsatz fest. In den ersten Tagen der Infection zeigte die Wärmeproduction ungefähr die normalen Werthe. Beim Fieberanstieg war sie eher vermindert, was dem von Senator und von Rosenthal gefundenen Resultat entspricht. Die Höhe des Fiebers zeigt nach Stähelin's Untersuchungen aber Steigerungen der Wärmeproduction um 45—47 pCt.

Carpenter und Benedict[8]) fanden im Respirationscalorimeter nach mehrtägigen Versuchen, Tag und Nacht, eine relativ geringe Erhöhung der Kohlensäureauscheidung und der Sauerstoffaufnahme.

Untersuchungen über Wirkungen der Infection beim Kaltblüter

1) Krehl und Matthes, Wie entsteht die Temperatursteigerung des fiebernden Organismus? Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 38. S. 284.

2) Riethus, Gaswechsel kranker Menschen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 44.

3) Robin und Binet, Arch. gén. de méd. 1896. Juin et Octobre.

4) Arlong und Laulanié, Semaine méd. 1905.

5) Henrijean, Trav. du laborat. de L. Frédéricq. 1887.

6) Steyrer, Ueber Stoff- und Energieumsatz im Fieber. Diese Zeitschr. 1907. Bd. 9. S. 729.

7) Stähelin, Ueber Stoffwechsel und Eiweissverbrauch bei der Surraerkrankung. Arch. f. Hygiene. Bd. 49. S. 77.

8) Carpenter und Benedict, Amer. journ. physiol. 1909. Vol. 24. No. 11.

haben Krehl und Soetbeer[1]) gemacht. Die inficirten Frösche producirten auf der Höhe der Infection mehr Kohlensäure als nachher. Diese Steigerung betrug über 100 pCt. bei einem Thiere, das keine Temperaturerhöhung zeigte. Im weiteren Verlaufe ging der erhöhte Umsatz zurück und wich sogar einer deutlichen Herabsetzung der Wärmeproduction. Bei grösseren Versuchsreihen einer grossen Zahl von Patienten — vorwiegend Typhuskranken — haben Schwenkenbecher und Inagaki[2]) genau das Verhältnis zwischen aufgenommenem und ausgeschiedenem Wasser geprüft. Danach liegt keine Wasserretention, sondern Wasserverlust vor. Stähelin, der bei seinem fiebernden Hund auch die Wasserbilanz berechnet hat, fand Werthe, die auch nicht für Wasserretention sprechen. Die von Carpenter und Benedict (l. c.) im Respirationscalorimeter beim fiebernden Menschen angestellten Versuche ergeben Vermehrung der Wasserdampfabgabe. Allerdings bezeichnen die Autoren ihre Resultate nur als vorläufige. Dazu ist weiterhin zu bemerken, dass es sich nur um geringfügiges Fieber, bei Quecksilberintoxication gehandelt hat.

Nach Lang[3]) wächst die Hautwasserausscheidung nicht im Fieber, ist sogar relativ vermindert. Zur Wasserretention kommt es aber nur bei Niereninsufficienz oder bei abnormen Processen der Wasseraufnahme in anderen Organen. Herz[4]) vertritt letztere Anschauung. Im Fieber sollen nach seiner Annahme eigenartige Quellungszustände in den Zellen vorkommen, die zur Wasserretention führen und in letzter Linie die Fieberwärme selber erklären. Dass die Blutzellen im Fieber, wie Herz angab, eine Schwellung zeigen, ist durch die Untersuchungen von Th. Pfeiffer[5]) nicht bestätigt worden.

Specielle Arbeiten über die Wasserretention im Fieber liegen dann noch von Glax[6]) vor. Nach diesen Untersuchungen würde im Fieber Wasser im Organismus zurückgehalten und in der Reconvalescenz durch vermehrte Harnfluth wieder ausgeschieden werden. Nur die Ausscheidung des Wassers mit dem Urin ist bei dieser eingehenden Arbeit berücksichtigt. Bei einem Falle von Typhus haben Riva-Rocci und Cavallero[7]) zu Anfang Retention, dann Wassergleichgewicht und endlich Entwässerung des Organismus festgestellt.

Was den respiratorischen Quotienten im Fieber anbetrifft, so haben verschiedene Autoren abnorm tiefe Werthe beobachtet, bis auf 0,6

1) Krehl und Soetbeer, Wärmeökonomie und Gaswechsel bei poikilothermen Wirbelthieren. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 40. S. 275.

2) Schwenkenbecher und Inagaki, Ueber die Schweisssecretion im Fieber. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 53. S. 365. — Schwenkenbecher, Med. Klinik. 1907. No. 28 u. 29. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. S. 56.

3) Lang, Beobachtungen über die Wasserausscheidung durch die Lungen und Haut unter dem Einfluss des Fiebers. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. S. 343.

4) Herz, M., Untersuchungen über Wärme und Fieber. Wien 1893.

5) Pfeiffer und Kraus, Fieber und Infection. v. Noorden's Handbuch. Bd. I. S. 637.

6) Glax, Festschr. f. Rollett. Jena 1893. Wasserretention im Fieber. Jena 1894.

7) Riva-Rocci und Cavallero, Rivista clinica. 1890.

und 0,5. Régnard[1]) hat zuerst darauf hingewiesen, dass im Verhältniss zum aufgenommenen Sauerstoff weniger Kohlensäure ausgeschieden wird. Er folgert daraus, dass die Verbrennungen im Organismus des Fiebernden unvollkommener als beim Gesunden sind. Aus diesen ungenügenden Oxydationen sollen Zwischenproducte stammen, die sich im Blute anhäufen und das Sinken des respiratorischen Quotienten bedingen. Im Thierexperiment wurden diese niedrigen Werthe dann bestätigt von Finkler, May, A. Loewy; niedrige Werthe für den respiratorischen Quotienten beim Menschen constatirte A. Loewy und Riethus. Im Gegensatz hierzu stehen die Untersuchungsergebnisse von Kraus, der beim fiebernden Menschen constatiren konnte, dass der respiratorische Quotient durch den fieberhaften Process an und für sich nicht beeinflusst wird und ebenso wie beim Gesunden von dem Ernährungszustand zur Zeit der Untersuchung abhängig ist. Auffallend niedrige Werthe fanden dann Rolly und Hörnig[2]) beim Typhuskranken. Nicht nur als Nüchternwerthe zeigten sich diese abnorm tiefen Werthe, sondern auch nach leichter Nährflüssigkeit trat keine Steigerung des respiratorischen Quotienten ein. Die Autoren schliessen hieraus, dass durch abnorme Körpereiweisszersetzung Sauerstoff im Organismus retinirt wird. Bei fiebernden Lungenkranken, besonders im Stadium der Consumption, beobachtete Grafe[3]) sehr niedrige Werthe für den respiratorischen Quotienten. Diese wurden theils auf den Inanitionszustand, theils auf die Infection bezogen.

Da die vorliegenden Versuche sich fast ausschliesslich auf kurze Untersuchungsdauer erstreckten, legte Grafe[4]) bei seinen weiteren Beobachtungen am fiebernden Menschen Werth darauf, stundenlang (5 bis 9 Stunden) die Versuche auszudehnen und konnte danach feststellen, dass „nach dem respiratorischen Gaswechsel beurtheilt, die Umsetzungen im Fieber qualitativ die gleichen sind wie in der Norm, und dass die kurz dauernden Versuche zu falschen Vorstellungen über die thatsächlichen Verhältnisse Anlass gegeben haben.“

Neuerdings haben Freund und Grafe[5]) die Wirkung des aseptischen Fiebers auf die Wärmeproduction und den Eiweissumsatz geprüft. Nach Injection isotonischer Lösungen (NaCl, Ringer, Zucker, Adrenalin) bei Kaninchen zeigte das auftretende Fieber die charakteristischen Merkmale des infectiösen Fiebers: Steigerung der Wärmepro-

1) Régnard, Rech. exp. sur les variat. pathol. des combustions resp. Thèse de Paris. 1878 und Progrès méd. 1879.

2) Rolly und Hörnig, Stoffwechseluntersuchungen an Typhuskranken. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 95. S. 74.

3) Grafe, Gaswechseluntersuchungen bei fortgeschrittenen Erkrankungen der Lunge. Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 95. S. 543.

4) Grafe, Untersuchungen über den Stoff- und Kraftwechsel im Fieber. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 101. S. 209. Zur Frage des Stoff- und Kraftwechsels im Fieber. Ebendas. 1911. Bd. 102. S. 213.

5) Freund und Grafe, Stoffwechseluntersuchungen beim experimentellen Kochsalzfieber. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1911. Bd. 67. S. 55.



duction und vermehrten Eiweissumsatz. Zu ähnlichen Resultaten gelangte Verzar[1]) bei seinen Studien über die Wirkung intravenöser Kochsalzinfusionen auf den Gaswechsel. Rolly[2]) fand bei kurz dauerndem Kochsalzfieber keine deutliche Steigerung des Stickstoffumsatzes.

Was die Steigerung des Stickstoffumsatzes anbetrifft, so hat man, sobald es sich um eine solche beim infectiösen Fieber handelt, von sogenanntem „toxischen" Eiweisszerfall gesprochen. Nun war aber beim Menschen sowohl wie beim Thier experimentell schon lange festgestellt worden, dass die Hyperthermie allein ebenfalls zur Steigerung des Wärmeumsatzes führt [Bartels[3]), Frey u. Heiligenthal[4]), Schleich[5]), Naunyn[6])]. Beim Aronsohn-Sachs'schen Wärmestich beim Kaninchen hatten diese Autoren selber, sowie Girard[7]), Senator und P. F. Richter[8]) Steigerungen des Stickstoffumsatzes festgestellt. Einen principiellen Unterschied zwischen der Hyperthermie (Wärmestich) und dem infectiösen Fieber sehen Hirsch und Rolly[9]) in der Rolle, die das Glykogen hierbei spielt: Sie finden einmal in Uebereinstimmung mit P. F. Richter, dass durch die Temperaturerhöhung allein das Glykogen der Organe abnimmt. Andererseits sollen glykogenarme Thiere überhaupt nicht mehr auf den Wärmestich mit Temperaturerhöhung reagiren, während inficirte Thiere — ob glykogenarm oder nicht — stets die charakteristische Temperatursteigerung zeigen. Diese letzteren Versuche sind nun aber nicht bestätigt worden. Senator und P. F. Richter fanden wohl graduelle Differenzen in der Grösse des Temperaturanstieges, je nach dem Gehalte bezw. dem Fehlen von Glykogen, aber keinen principiellen Unterschied.

Der Wasserstoffwechsel im Fieber hat besonders früher Würdigung gefunden. Insbesondere spielte die von v. Leyden constatirte Wasserretention eine Rolle. Senator hielt diese letztere nicht für ein charakteristisches Merkmal des Fiebers. Garratt[10]) stellte auf Grund sorgfältiger klinischer Beobachtungen fest, dass die Wasserretention, soweit nicht Nierenerkrankung vorlag, nur bei manchen Fiebererkrankungen zu constatiren war.

---

1) Verzar, Die Wirkung intravenöser Kochsalzinfusionen auf den respiratorischen Gaswechsel. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 34. S. 41.

2) Rolly, Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 46 u. 47.

3) Bartels, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1875.

4) Frey und Heiligenthal, Die heissen Luft- und Dampfbäder in Baden-Baden. 1881.

5) Schleich und Topp, Ueber das Verhalten der Harnstoffproduction bei künstlicher Reizung der Körpertemperatur. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 4. S. 82.

6) Naunyn, Berl. klin. Wochenschr. 1889. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1870.

7) Girard, Arch. de physiol. 1888.

8) Senator und P. F. Richter, Ueber den Stoffwechsel bei Hyperthermie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. S. 16.

9) Hirsch und Rolly, Arch. f. klin. Med. Bd. 75. — Rolly, Ebendaselbst. Bd. 78.

10) Garratt, Med. chir. trans. 1904. Vol. 87. p. 163.

Chinin und Stoffwechsel.

Die ersten Untersuchungen über den Einfluss des Chinins auf den Stoffwechsel verdanken wir H. Ranke[1]) (1858). Ranke constatirte, dass beim gesunden Menschen 1,2 g Chininsulfat die Harnsäureausscheidung um etwas über 20 pCt. vermindert, und zwar dauerte dieser Einfluss ungefähr 48 Stunden. Ranke bezieht diese Verminderung nicht auf verzögerte Ausscheidung, sondern auf verringerte Bildung.

Selbstversuche bei guter Gesundheit hat Kerner[2]) gemacht. Er nahm 1,6 g Chinin. hydrochl. und untersuchte die Stickstoffausscheidungen im Harn. Die Abnahme gegen vorher betrug 24 pCt. Die Schwefelsäure verminderte sich um 39 pCt. Die Wassermenge des Harns war etwas erhöht. Zuntz erzielte, nachdem er in ziemlich rasch auf einanderfolgenden Dosen 1,8 g Chinin. hydrochl. genommen hatte, eine Verminderung des Harnstoffs um 39 pCt.

Nach Untersuchung von Binz[3]) und anderen setzt Chinin die Körperwärme im Fieber herab: 1. durch Lähmung der in den Organismus eingedrungenen fiebererregenden Fermente und 2. durch Einschränkung normaler Verbrennung in den Zellen selbst. Lewizky[4]) hatte Kaninchen, an denen er seine Beobachtungen angestellt, in Watte gewickelt, um die Wärmeabgabe zu verhindern. Trotzdem sank nach Chinininjection die Temperatur der Thiere.

In Aethernarkose durchtrennte dann Lewizky weiterhin das Rückenmark zwischen dem 6. und 7. Halswirbel. Das Thier wurde wieder in Watte gehüllt und in einen Wärmekasten gesteckt. Die Temperatur stieg bis 40° an. Auch hier — nach Ausschalten der wärmeregulirenden Gehirncentren — zeigte sich die Temperatur erniedrigende Wirkung des Chinins.

Auf Liebermeister's Anregung machte Buss[5]) im Respirationskasten Versuche an Typhuskranken. Jedesmal sank die Kohlensäureausscheidung um 32 pCt., auch wenn die Temperatur auf Chinin noch nicht reagirt hatte. Ebenfalls verminderte Harnstoffausscheidung beim gesunden Hunde hat v. Boeck[6]) festgestellt, und zwar um 13 pCt. Die Versuchsresultate von Kerner wurden dann noch am fiebernden Menschen von Sassetzky[7]), beim gesunden Menschen und gesunden Hund von Prior[8]) bestätigt. Prior fand am Selbstversuch und an Hunden, dass Chinin specifisch hemmend auf den Stoffwechsel wirkt. Mit Ranke und Kerner weist er darauf hin, dass nicht Verzögerung,

1) Ranke, Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure bei Menschen. München 1858.

2) Kerner, Arch. f. d. ges. Physiol. 1870. Bd. 3.

3) Binz, Vorlesungen über Pharmakologie. Berlin 1891. 2. Aufl. S. 446—528. August Hirschwald. — Ueber die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol. Virchow's Arch. Bd. 51.

4) Lewizky, Virchow's Arch. Bd. 47.

5) Buss, Ueber Wesen und Behandlung des Fiebers. Stuttgart 1878.

6) v. Boeck, Zeitschr. f. Biolog. Bd. 7. S. 418.

7) Sassetzky, Vorles. üb. Pharmakol. Berlin 1886. S. 705. Verlag August Hirschwald.

8) Prior, Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 34. S. 237.

sondern Einschränkung vorliegt, weil die nachfolgende Ausscheidung nicht die normale übersteigt.

Die Untersuchungen fast aller Autoren haben ergeben, dass das Chinin den Eiweissumsatz herabsetzt [H. Ranke (l. c), v. Bosse[1]), Schülte[2]), v. Boeck (l. c.), Rahnteau[3]), Jerusalimsky[4]) etc.] Andere Untersuchungsergebnisse mit entgegengesetztem Resultat liegen vor von: Redenbacher[5]), Jansen[6]) Bauer und Künstle[7]), H. Oppenheim[8]). Kumagawa[9]) hat dann bei Salkowski im Jahre 1888 eingehende Studien über verschiedene Antipyretica mit Bezug auf den Eiweissumsatz angestellt und für die Salicylsäure, Antifebrin und die Benzoësäure constatirt, dass der Eiweissstoffwechsel durch diese Mittel „zweifellos“ gesteigert wird. Kumagawa hat insbesondere an demselben Versuchsthiere die Chininwirkung geprüft und die Angaben von Prior, Kerner etc., dass das Chinin den Eiweissumsatz einschränke, bestätigt. Ebenso fand Kumagawa eine Abnahme der Harnsäureausscheidung durch Chinin um 13—50 pCt.

1894 haben v. Noorden und Zuntz[10]) in der Berliner Physiologischen Gesellschaft „über die Einwirkung des Chinins auf den Stoffwechsel des Menschen“ nach Selbstversuchen von Irisawa berichtet. Nachdem in der Vorperiode das N-Gleichgewicht erzielt war, betrug die durch Chininwirkung in 4 Chinintagen und den drei nachfolgenden Tagen ersparte N-Menge insgesammt 10 g, bei einem zweiten Versuch wurden 5—6 g N erspart. Die durch Richter[11]) mit der Ludwig-Salkowski'schen Methode ausgeführten Harnsäurebestimmungen zeigten ebenfalls, wie andere Autoren schon gefunden, Verminderung der Harnsäureausscheidung.

Zuntz fand nach zahlreichen Respirationsversuchen, die er im Anschluss an die eben discutirten Untersuchungen von Irisawa angestellt hat, dass der Oxydationsprocess des gesunden Menschen durch Chinin nicht beeinflusst wird, was im Einklang mit Beobachtungen von Strassburg[12]), Arntz[13]) steht. Andererseits liegen Mittheilungen

1) v. Bosse, Der Einfluss von Arzneimitteln auf die Ausscheidung der Harnsäure. Inaug.-Diss. Dorpat 1862.

2) Schülte, Inaug.-Diss. Bonn 1870.

3) Rahnteau, Bullet. de thérap. T. 20. p. 425.

4) Jerusalimsky, Ueber die physiologische Wirkung des Chinins. Berlin 1875.

5) Redenbacher, Zeitschr. f. Physiol. 1858. Nr. 2. S. 384.

6) Jansen, Untersuch. üb. d. Einfluss des schwefels. Chinins auf d. Körperwärme und d. Stickstoffumsatz. Inaug.-Diss. Dorpat 1872.

7) Bauer u. Künstle, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 24.

8) Oppenheim, H., Pflüger's Arch. Bd. 23. S. 446.

9) Kumagawa, Ueber die Wirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Eiweissumsatz im Organismus. Virchow's Arch. 1888. Bd. 113. S. 134.

10) v. Noorden u. Zuntz, Ueber die Einwirkung des Chinins auf den Stoffwechsel. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899.

11) Richter, P. F., Experimentaluntersuchungen über Antipyrese und Pyrese. Virchow's Arch. 1891. Bd. 123.

12) Strassburg, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 2. S. 334.

13) Arntz, Pflüger's Arch. Bd. 31. S. 531.



von Gottlieb[1]) vor, wonach Chinin die Wärmeproduction bei gesunden und fiebernden Kaninchen steigert.

Strassburg, Arntz, Henrijean[2]) fanden bei gesunden Kaninchen den Gaswechsel gar nicht oder wenig verändert, letzteres im Sinne der Verminderung, was auch Livierato[3]) beobachtet hat. Am gesunden Menschen fand Liepelt[4]) ebenso Zuntz[5]), dass Chinin die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung fast nicht beeinflusst. Stühlinger[6]) beobachtete bei fiebernden Kaninchen, dass, sobald die Temperatur durch Chinin herabgesetzt wird, mehr Wärme abgegeben und weniger producirt wird; die „Einschränkung der Production ist die Hauptsache". „Ist das Chinin wirkungslos auf die Temperatur, d. h. bleibt diese entweder nur stehen oder wächst sogar noch an — ein Vorkommniss, welches bei manchen Infectionskrankheiten des Menschen besonders im Anfang öfter beobachtet wird —, so sind Wärmeabgabe und Wärmeproduction bei Chinindarreichung gesteigert."

Krehl und Matthes[7]) haben an Kaninchen, nachdem das Halsmark der Thiere durchschnitten war, Untersuchungen über die Wärmeproduction und Wärmeabgabe bei 27° angestellt und dabei die Wirkung von Antipyrin und Chinin geprüft. Während sich Antipyrin ohne Einfluss auf den Wärmehaushalt erwies, setzte Chinin Wärmeabgabe und Wärmeproduction deutlich herab (100 : 84).

Eigene Versuche.

Meine Versuche über infectiöses Fieber sind an 2 Hunden durchgeführt worden und zwar zuerst im Sommersemester 1907. Der Hund hatte ein Körpergewicht von 35 kg und war am 1. Juni 1907, nachdem zuvor sein Stoffwechsel einschliesslich der Harnsäure- und Purinbasenausscheidung einen ganzen Monat hindurch bei der gleichen Ernährung festgestellt worden war, mit 1 ccm Blut, das zahlreich Trypanosomen (Tsetse) enthielt, inficirt worden. Die Trypanosomenmaus, von der das Blut stammte, war mir damals in dankenswerther Weise von Herrn Geheimrat v. Wassermann überlassen worden. Den Hund hatte ich am 1. Juni geimpft, am 5. Juni war die Temperatur, die normal 38,3° betragen, auf 39,8° gestiegen; im Blute waren zahlreiche Trypanosomen nachweisbar. Von da an war mit kurzen Unterbrechungen bis zum Tode des Thieres, am 29. Juli 1907, ständig Fieber vorhanden.

1) Gottlieb, Calorimetrische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Chinins und Antipyrins. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 28. S. 176.

2) Henrijean, Trav. du laborat. de L. Frédéricq. 1887.

3) Livierato, Annal. di chim. e di farmacol. 1885.

4) Liepelt, Ueber den Einfluss von Chinin und Antipyrin auf den Gaswechsel des gesunden Menschen. Arch. f. exper. Pathol. 1900. Bd. 43. S. 151.

5) Zuntz, Arch. f. Anat. u. Phys. 1899.

6) Stühlinger, Ueber die Einwirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Wärmehaushalt gesunder und krankerThiere. Arch. f. exp. Path. 1900. Bd. 43. S. 166.

7) Krehl u. Matthes, Wie entsteht die Temperatursteigerung des fiebernden Organismus. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 38. S. 284.



Das Thier frass während der ganzen Fieberzeit, 2 Monate lang, stets seine Nahrung wie in der gesunden Zeit vollständig auf. Die Nahrung bestand täglich in 500 g Hundekuchen und 1500 ccm Wasser. Dass dieses Quantum Hundekuchen und die Menge Wasser die für dieses Thier geeignete Nahrungszufuhr darstellen, geht aus den Gewichtsdaten der Voruntersuchung hervor:

am 25. März 1907 . . . 35 kg
„ 3. April 1907 . . . 34,5 „
„ 29. „ 1907 . . . 35 „

Bei meinen thierexperimentellen Studien kam es mir nicht nur auf die Fieberstudie als solche, sondern auch vor allem auf die Wirkung des Chinins auf die Gesammtstoff- und Energiebilanz im Fieber an.

Das Thierexperiment ist für solche Versuche sehr werthvoll, denn die gleichmässige Nahrungszufuhr ist in dieser Weise so lange Zeit hindurch beim gesunden Menschen undurchführbar, geschweige beim kranken und noch dazu fiebernden Menschen.

Untersucht habe ich bei dem Hund in der normalen Versuchsperiode einen ganzen Monat hindurch:

1. die Stickstoffausscheidung,
2. die Kohlenstoffausscheidung im Urin und vielfach in der Respiration,
3. die Harnsäureausscheidung,
4. die Purinbasenausscheidung,
5. den Urin und Koth calorimetrisch abwechselnd mit Chinin- und ohne Chinindarreichung.

Während des 2 Monate lang dauernden Fiebers sind alle die genannten Werthe und ausserdem noch die Harnstoffausscheidung bestimmt worden. Ich habe stets die genannten Untersuchungen im viertägigen Urin und Koth vorgenommen. Je 4 Tage bilden eine Periode der nachfolgenden Curven.

Der Hund frass bis zum Todestage die Nahrung auf einmal auf und ist an demselben Tage, an dem er starb, obducirt worden. Die Obduction ergab im Wesentlichen höchstgradige Abmagerung, totalen Fettschwund im Unterhautbindegewebe und die charakteristische fettige Degeneration des Herzens, der Niere, der Leber. Ausserdem Hypertrophie und Dilatation des Herzens.

Dass ich über Versuche bei 2 Hunden berichten kann, die sich, in einem Falle auf zwei volle Monate, im anderen auf einen Monat erstreckten, während welcher Zeit beide Thiere die Nahrung ebenso vollständig zu sich nahmen wie in der Normalperiode, ist ein glücklicher Umstand. Denn zumeist verweigern die Thiere bald nach dem Einsetzen des Fiebers die Nahrung oder sie fressen sie nur unvollständig auf, wie ich bei einer Reihe von Versuchsthieren constatiren musste; dann sind die Berechnungen sehr ungenau.

Die vielen Widersprüche, denen wir in der Literatur begegnen, sind theilweise auf diesen Factor zu beziehen, andererseits auch auf zu kurze



Beobachtungsdauer des Fiebers. Dass nur die Versuche, welche über den 24stündigen Ablauf der Energie- und Stoffwechselvorgänge längere Zeit hindurch fortgesetzt werden, Aufschluss geben können, dafür dürften meine Versuche auch ein wichtiger Beleg sein.

I. Die Gesammtstickstoffbilanz und Chinin in den normalen Vorperioden.

1. normale Periode.

Der Hund erhielt pro Periode mit der Nahrung **70 g** Stickstoff (4 Tage = eine Periode). Er schied mit dem Harn 55,5, mit dem Koth 6 g aus, so dass also eine positive Bilanz von **+ 8,5** g resultirt.

2. normale Periode.

In der 2. Vorperiode erhielt er täglich 1 g Chinin. bisulf. neben der gewohnten Nahrung. Mit dem Urin wurden ausgeschieden 46,84 g, mit dem Koth 6,3 g. Mithin bei 70 g N-Zufuhr eine positive Bilanz von **+ 16,86** g.

Also etwas mehr als das Doppelte wurde vom Körper retinirt. Die Ausnutzung der Nahrung war mit Bezug auf den N-Werth ungefähr dieselbe geblieben. In der nachfolgenden Periode zeigt sich immer noch dieser Einfluss, was auf die Nachwirkung des Chinins zu beziehen ist, das bekanntermaassen nur allmählich ausgeschieden wird.

In der 4. und 5. Periode beträgt die positive Bilanz in beiden Perioden + 13,38. Das Thier erhält dann nochmals 4 Tage lang je 1 g Chinin. bisulf. und die Bilanz beträgt + 12,22 g, ist also entschieden gegen vorher gesunken. Die Mehrausscheidung betrifft sowohl die im Urin als die mit den Fäces. In dem diesem Abschnitt folgenden 2 × 4 tägigen Intervall steigt die N-Bilanz wieder höher an und beträgt je **+ 15,43** g und **+ 16,8** g.

Wir sehen in diesen Versuchen die Bestätigung der früheren Beobachtungen über die günstige Wirkung des Chinins auf den Stickstoffumsatz. Die N-Bilanz des Hundes war, ehe er Chinin erhalten hatte, niemals über **+ 9** g gestiegen. Unter dem Einfluss des Chinins, das in Abständen von 8 Tagen zweimal je 4 Tage lang in der Dosis von **1** g pro die verabreicht worden war, steigt die positive Bilanz auf das Doppelte zweimal an und hält sich auch zwischendurch weit höher als in der Zeit ohne Chinindarreichung.

Harnsäure-N.		Purinbasen-N	
(Methode: Nach Krüger und Schmid)	Harnsäure-N g	Purinbasen-N g	Im Hundekuchen: Harnsäure: 0 Purinbasen-N: 0,0616 pCt.
1. Periode	0,02864	0,1042	
2. „	**0,0201**	**0,1121**	täglich 1 g Chinin. sulfur.
3. „	0,0154	0,0666	
4. „	0,0244	0,0448	
5. „	**0,0125**	**0,0673**	täglich 1 g Chinin. sulfur.
6. „	0,0134	0,0654	
7. „	0,0167	0,0843	
8. „	0,0125	0,0931	

Ia. Harnsäure-Purinstoffwechsel nach Chinin normalerweise.

Der Hundekuchen enthält keine Harnsäure, dagegen Purinbasen-N 0,0616 pCt., mithin wurden dem Thiere pro Periode, d. h. in 4 Tagen, **1,232** g Purinbasen-N zugeführt.

Wie die Tabelle lehrt, wurden in der normalen Periode ohne Chinin Harnsäure-N 0,02864 g und 0,1042 g Purinbasen-N ausgeschieden. Unter Chinin: **0,0201** g Harnsäure-N, **0,1121** Basen-N, in der Periode nach der Chinindarreichung sank der N-Harnsäurewerth auf **0,0154**, der Basenwerth auf 0,0666 herab. Unter der erneuten Chinindarreichung fiel dann der N-Werth der Harnsäure noch weiter ab: 0,0125 g. Diese Beinflussung ist deshalb besonders bemerkenswerth, weil, wie wir später sehen werden, im Fieber der Harnsäure-Purinstoffwechsel durch Chinin gar nicht mehr beeinflusst wird.

Die Tabelle zeigt eine unverkennbare Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels durch Chinin. Und wenn wir uns vorstellen, dass normalerweise der Purinstoffwechsel fermentativen Processen unterworfen ist, so könnte man auch hier sich denken, dass letztere durch Chinin gehemmt werden. Ich habe experimentell mit Nierenbrei bei Zusatz von Harn säure mit Chinin unter Vergleich des Controlversuches ohne Chinin den Vorgang geprüft, aber auf diese Weise mit dem Organversuch keine Differenz nachweisen können.

II. Die Kohlenstoffbilanz und Chinin bei dem gesunden Thiere.

In der ersten Periode ist die Kohlenstoffbilanz negativ: — **11,377** g. Mit der Nahrung werden in 4 Tagen zugeführt regelmässig: **845,4** g, ausgeschieden: **856,77** g. Der Einfluss des Chinins auf den Kohlenstoffwechsel ist noch weit bedeutender als auf den Stickstoffumsatz, die negative Bilanz wird stark positiv: + **60,7** g.

In den Nachperioden tritt eine weitere Beeinflussung in diesem Sinne nicht hervor: negative Bilanzen von — **6,9** g C und — **6,2** g C stellen sich ein. Bei erneuter Chinindarreichung zeigt sich dann wiederum der positive Ausschlag: + **28,69** g.

In den nachfolgenden Perioden macht sich wiederum der negative Ausfall mit — **9,8** g C bezw. mit — **18,9** g C geltend.

III. Die Calorienproduction und Chinin in den normalen Vorperioden.

I. Periode.

Stickstoffbilanz.		Kohlenstoffbilanz.	
N im Harn	55,5 g	C-Respiration	774 g
N „ Koth	6,0 g	C-Harn	21,297 g
Summe	61,5 g	C-Koth	50,0 g
N in der Nahrung	70 g	C-Summe	845,297 g
N-Bilanz	+ 8,5 g	C-Nahrung	845,4 g
		C-Bilanz	+ 0,103 g

Calorien der Nahrung	8792
Cal. retinirt für N	+ 212
Cal.-Ausscheidung	8580
pro die	2145
„ Kilogramm in 24 Std.	61,28
„ Quadratmeter in 24 Std.	1685
„ Kilogramm und Stunde	2,5
„ Quadratmeter und Stund	70



II. Periode.

Chinin täglich 1 g. Chininum bisulfuricum.

Stickstoffbilanz.		Kohlenstoffbilanz.	
N-Harn	46,84 g	C-Respiration	720 g
N-Koth	6,3 g	C-Harn	21,297 g
N-Summe	53,14 g	C-Koth	43,4 g
N-Nahrung	70 g	C-Summe	784,697 g
N-Bilanz	+ **16,86** g	C-Nahrung	845,4 g
		C-Bilanz	+ **60,703** g

Cal. retinirt für N	+ 421,50
„ „ „ C	+ 671,4
	1092,9
Cal.-Zufuhr	8792
Cal.-Ansatz	1093
Cal.-Production	**7699**
Cal. pro die	**1924**
„ „ Kilogramm in 24 Std.	**53,7**
„ „ Quadratmeter in 24 Std.	**1488**
„ „ Kilogramm und Stunde	**2,2**
„ „ Quadratmeter und Stunde	**62**

III. Periode.

Stickstoffbilanz.		Kohlenstoffbilanz.	
N-Harn	49,72 g	C-Respiration	780 g
N-Koth	6,9 g	C-Harn	21,840 g
N-Summe	56,62 g	C-Koth	50,5 g
N-Nahrung	70 g	C-Summe	852,34 g
N-Bilanz	+ **13,38** g	C-Nahrung	845,4 g
		C-Bilanz	— 6,940 g

Cal. der Nahrung	8792
Cal. retinirt für N	+ 334,5
Cal.-Deficit für C	— 83,87
Cal.-Ansatz	+ 250
Cal.-Production	8541,37
Cal. pro die	**2135**
„ „ Kilogramm in 24 Std.	**60,3**
„ „ Quadratmeter in 24 Std.	**1664**
„ „ Kilogramm und Stunde	**2,5**
„ „ Quadratmeter und Stunde	**69,2**

IV. Periode.

Stickstoffbilanz.		Kohlenstoffbilanz.	
N-Harn	49,72 g	C-Respiration	760 g
N-Koth	6,9 g	C-Harn	25,840 g
N-Summe	56,62 g	C-Koth	65,78 g
N-Nahrung	70 g	C-Summe	851,670 g
N-Bilanz	+ **13,38** g	C-Nahrung	845,4 g
		C-Bilanz	6,22 g

Cal. der Nahrung	8792
„ N-Retention	+ 334,5
„ C-Deficit	— 72
Cal.-Ansatz	+ 262,5
Cal.-Production	8530,47
„ pro die	**2132**
Cal. pro Kilogramm in 24 Std.	**60,9**
„ „ Quadratmeter in 24 Std.	**1664**
„ „ Kilogramm und Stunde	**2,5**
„ „ Quadratmeter und Stunde	**69,7**

V. Periode.

Chinin täglich 1 g. Chininum bisulfuricum.

Stickstoffbilanz.		Kohlenstoffbilanz.	
N-Harn	50,28 g	C-Respiration	725 g
N-Koth	7,5 g	C-Harn	19,478 g
N-Summe	57,78 g	C-Koth	72,27 g
N Nahrung	70 g	C-Summe	816,718 g
N-Bilanz	+ 12,22 g	C-Nahrung	845.4 g
		C-Bilanz	+ 28,698 g

Cal. der Nahrung	8792
„ N-Retention	305,60
„ C-Retention	314,168
Cal.-Ansatz	619,768
Cal.-Production	8172,24
Cal. pro die	**2043**
„ „ Kilogramm in 24 Std.	**59,2**
„ „ Quadratmeter in 24 Std.	**1611**
„ „ Kilogramm und Stunde	**2,4**
„ „ Quadratmeter und Stunde	**67,1**

VI. Periode.

Stickstoffbilanz.		Kohlenstoffbilanz.	
N-Harn	46,97 g	C-Respiration	775 g
N-Koth	7,6 g	C-Harn	25,57 g
N-Summe	54,57 g	C-Koth	74,63 g
N-Nahrung	70 g	C-Summe	865,202 g
N-Bilanz	+ **15,43** g	C-Nahrung	846.4 g
		C-Bilanz	— 9,802 g

Cal. der Nahrung	8792
Cal. N-Retention	385,75
„ C-Deficit	123
Cal.-Ansatz	262
Cal.-Production	8530
Cal. pro die	**2133**
„ „ Kilogramm in 24 Std.	**63,6**
„ „ Quadratmeter in 24 Std.	**1726**
„ „ Kilogramm und Stunde	**2,6**
„ „ Quadratmeter und Stunde	**76,9**

VII. Periode.

Stickstoffbilanz.		Kohlenstoffbilanz.	
N-Harn	45,20 g	C-Respiration	775 g
N-Koth	8,0 g	C-Harn	16,03 g
N-Summe	53,2 g	C-Koth	73,30 g
N-Nahrung	70 g	C-Summe	864,33 g
N-Bilanz	+ 16,8 g	C-Nahrung	845,4 g
		C-Bilanz	— 18,93 g

Cal. der Nahrung	8792
„ N-Retention	+ 420
„ C-Deficit	— 221
Cal.-Ansatz	+ 199
Cal.-Production	8593
Cal. pro die	**2148**
„ „ Kilogramm in 24 Std.	**65,07**
„ „ Quadratmeter in 24 Std.	**1755**
„ „ Kilogramm und Stunde	**2,6**
„ „ Quadratmeter und Stunde	**73**



Die Calorien sind nach den üblichen Rubner'schen Werthen (für 1 g N 25 Cal.; für 1 g C 12,3 Cal. nach Abzug des C-Werthes für N) berechnet. Die Calorienproduction ist durch Chinin, wie ja ohne Weiteres schon die Stickstoff- und Kohlenstoffbilanz erkennen lässt, variirt. Und zwar ist während der beiden Chininperioden nicht nur die Wirkung auf den Eiweiss-Harnsäurestoffwechsel zu beziehen, sondern die ohne Chinin negative C-Bilanz wird stark positiv in der II. Chininperiode, während in der ersten Chininperiode die Wirkung eine solche ist, dass der C-Verlust ausgeglichen wird.

Der Hund hat in dem einen Monat **2** kg an Körpergewicht verloren. Dass dies nicht auf Wasserverlust zu beziehen ist, geht aus der Wasserbilanz hervor, die nur während der beiden Chininperioden negativ war. In den chininfreien Perioden waren die Bilanzen:

+ 154 ccm
+ 335 "
+ 362 "
+ 403 "
+ 575 "

Zu den Chininzeiten:

— 668 ccm
— 702 "

Wenn man die negativen Bilanzen von den positiven Bilanzen abzieht, so bleibt für die ganze Zeit eine Wasserretention von **469** ccm. Die Körpergewichtsabnahme ist also auf Fetteinschmelzung zurückzuführen. die aber nur in der chininfreien Zeit aufgetreten sein kann.

Der Hund hat im Ganzen im Verlaufe von 28 Tagen **8** g Chinin bekommen. Da wir aus zahlreichen Erfahrungen wissen, dass die Chininwirkung noch nach Tagen sich geltend macht, stehen die 28 Tage entschieden unter dem Einflusse der Chinindarreichung. Im Abstande von je 8 Tagen — um die Wirkung abklingen zu lassen — ist die Chininfütterung erfolgt.

Wir sehen, dass die Stickstoffbilanz unter Chinin stärker positiv bleibt, während die C-Bilanz nur unter der unmittelbaren Wirkung positiv wird. Dass die Chininwirkung nicht nur eine sparende ist, sondern dass es auch zum Ansatz kommen muss, geht aus den Gewichtsverhältnissen hervor, wie noch des Genaueren weiterhin zu erörtern ist.

Das Chinin gehört gerade zu den Mitteln, bei denen die richtige Dosirung von wesentlicher Bedeutung ist. Man kann auch speciell beim Chinin nicht, wie es in der Biologie üblich ist, vom Menschen auf das Thier oder von einer Thierspecies auf die andere die Dosirung nach kg-Gewicht übertragen. Ich habe bei einer Anzahl von Hunden von annähernd demselben Körpergewicht von 10 kg die Erfahrung gemacht, wie ungleich die Thiere auf dieselbe Dosis reagirten. Das erste Zeichen der Chininschädigung ist die Störung in der Nahrungsaufnahme der Thiere, sie lehnen sie vollständig ab, sobald die Dosis zu hoch gegriffen ist. Daher muss man mit kleinen Dosen beginnend sich in den Organismus einschleichen. Für meinen grossen Hund von 35 kg Gewicht war die



Dosis von 1 g, per os auf ein Mal verabreicht, gerade die richtige, und nicht nur in seinen gesunden Tagen, sondern auch auf der Höhe der schweren Erkrankung.

Fieber.

I. Stickstoffbilanz.

Hündin. Körpergewicht am 25. März 1907: **35** kg,
am 3. April 1907: **34,5** „
am 29. April 1907: **35** „

Gesammtstickstoffbilanz. Zufuhr 70 g pro Periode.

Je 4 Tage = 1 Periode	Harnmenge in ccm	Harn-N g	Fäcesmenge g	Fäces-N g	Bilanz	
I. Periode . .	4650 alk.	55,5	175	6,0	+ 8,85	
II. „ . .	**4450** „	**46,84**	**180**	**6,8**	+ 16,86	täglich 1 g Chinin. bisulf.
III. „ . .	4400 „	49,72	185	6,9	+ 13,38	per os
IV. „ . .	4450 „	49,72	195	6,9	+ 13,38	Körpergewicht: **33** kg
V. „ . .	**4450** „	**50,28**	**230**	**7,5**	+ **12,22**	täglich 1 g Chinin. bisulf.
VI. „ . .	4400 „	46,97	200	7,6	+ 15,43	per os
VII. „ . .	4350 „	45,20	230	8,0	+ 16,80	
VIII. „ . .	4200 „	45,98	225	7,75	+ 16,27	Körpergewicht: **33,5** kg
			Fieber.			
IX. Periode . .	4400 sauer	54,56	150	9,8	+ 5,64	Am 1. Juni 1907 geimpft
X. „ . .	4200 „	56,70	120	5,4	+ 7,9	mit 1 ccm Trypanosoma Tsetse-Blut.
XI. „ . .	3860 „	67,16	140	3,0	+ 7,9	
XII. „ . .	3800 „	67,02	140	5,0	+ 2,16	Normale Temperatur per
XIII. „ . .	4200 „	61,15	140	4,5	+ 4,35	rectum: 38,3°, am
XIV. „ . .	3800	65,96	180	4,7	— 0,6	5. Juni: 39,8°, am
XV. „ . .	3860	66,42	100	4,8	— 1,22	6. Juni: 40,0° Morgens,
XVI. „ . .	3700	71,40	140	6,0	— 7,40	40,9° Abends, dauernd
XVII. „ . .	4830	83,17	90	5,8	— 18,97	dann Fieber.
XVIII. „ . .	4000	77,13	150	6,8	— 13,93	Allgemeinbefinden sehr schlecht
XIX. „ . .	**4300**	**58,24**	**145**	**6,0**	+ **5,76**	sehr elend
	täglich 1 g Chinin. bisulf. per os					.... hat sich entschieden erholt
XX. „ . .	**4500**	**52,94**	**155**	**6,2**	+ **11,86**	viel frischer als zuvor
XXI. „ . .	3200	68,54	130	7,3	— 5,84	
XXII. „ . .	3500	86,22	130	7,9	— 24,31	
XXIII. „ . .	4200	79,78	190	8,8	— 18,58	
XXIV. „ . .	3750	82,55	150	9,1	— 21,65	Körpergewicht: 26 kg
XXV. „ . .	3640	82,55	155	9,8	— 22,35	Exitus

Wie überaus wichtig es ist, sich aus langdauernden Fieberversuchen ein Urtheil über Stoffwechselanomalien zu bilden, geht evident aus der Fieberstickstofftabelle hervor. In den 5 ersten Fieberperioden (9—13), d. h. in den ersten **20** Tagen des Fiebers bei hohen Temperaturen bis **40,9°** blieb die Stickstoffbilanz deutlich ausgesprochen positiv. In diesen 20 Fiebertagen wurden noch insgesammt **27,95** g N retinirt.

Die Versuchsresultate sind deshalb so überaus instructiv, weil das Thier, wie nicht oft genug betont werden kann, täglich auch in den schwersten Krankheitstagen die Nahrung quantitativ genau so mit einem Mal aufgefressen und die gleiche Wassermenge dabei getrunken hat wie in den gesunden Monaten.



Ia. Der Harnstoff im Fieber.

Da die vermehrte Harnstoffausscheidung, seitdem man überhaupt den Stoffwechsel im Fieber berücksichtigt hat, eine solche Rolle spielt, habe ich während der Dauer des Fiebers den Harnstoff- ebenso wie den Purinstoffwechsel verfolgt. Die Harnstoffsteigerung geht der vermehrten Gesammtstickstoffausscheidung parallel.

Harnstoffbilanz im Fieber.

(Je 4 Tage = eine Periode.)

Methode nach Pflüger und Gumlich, Krüger und Schmid.

	$\bar{U}$-N g	in pCt. des Ges.-N	
I. Fieberperiode	44,40	81,2	—
II. "	50,40	88,8	—
III. "	54,97	81,8	—
IV. "	55,10	82,2	—
V. "	58,46	95,5	—
VI. "	48,85	74,0	—
VII. "	50,18	75.0	—
VIII. "	50,0	70,0	—
IX. "	67,89	81,6	—
X. "	63,80	85,1	—
XI. "	**48.38**	**83,4**	täglich 1 g Chinin. bisulf. per os
XII. "	**43,40**	**81,9**	täglich 1 g Chinin. bisulf. per os
XIII. "	56.44	82.4	—
XIV. "	70.72	85,6	—
XV. "	65,85	82,5	—

Der Purinstoffwechsel.

Quantitativ ist der Purinstoffwechsel im Fieber bisher noch niemals studirt worden. Es ist überaus charakteristisch, dass speciell die Harnsäureausscheidung vom Beginn der Fieberperiode an bedeutend gesteigert ist, und zwar nach 8 Tagen schon um das 10fache.

Harnsäure-N : Purinbasen-N im Fieber.

	Harnsäure-N	Purinbasen-N	
IX. Periode ...	0,1465	0,0992	—
X. " ...	0,1952	0,0689	—
XI. " ...	0,222	0,040	—
XII. " ...	0,2010	0.033	—
XIII. " ...	0,2234	0.088	—
XIV. " ...	0.2489	0,1064	—
XV. " ...	0.2042	0.060	—
XVI. " ...	0.2358	0,0756	—
XVII. " ...	0,3166	0.0942	—
XVIII. " ...	0.2128	0,1837	—
XIX. " ...	**0.2116**	**0,0622**	täglich 1 g Chinin. bisulf. per os
XX. " ...	**0.252**	**0,1001**	täglich 1 g Chinin. bisulf. per os
XXI. " ...	0,3136	0,224	—
XXII. " ...	0,257	0,094	—

Diese vermehrte Harnsäure-Ausscheidung steigt mit der Dauer der Krankheit an und bleibt bis zum Tode hoch.

II. Chinin und Stickstoffumsatz im Fieber.

Ich habe dem Thiere erst Chinin gegeben, nachdem sich die Stickstoffbilanz **20** Tage lang schon negativ eingestellt hatte und steigend negativ geworden war: von — 0,6 g auf — 13,93 g gesunken war. In diesen weiteren 5 Fieberperioden (= 20 Tagen) hatte das Thier von seinem eigenen Körperbestand **42,14** g N eingebüsst. Obwohl das Thier weiterhin täglich die Nahrung sofort auffrass, war das Allgemeinbefinden am Ende dieser **10.** Fieberperiode, also nach 40 Fiebertagen, sehr schlecht. Der Hund erhielt dann in 2 Perioden, also 8 Tage lang, täglich je 1 g Chinin. bisulf. Die Wirkung war eclatant. In diesen 8 Tagen schlug die stark negativ gewordene N-Bilanz in die positive um. In den ersten 4 Tagen + **5,76** g N, in den nächsten 4 Tagen + **11,86** g N. Mithin ein Ansatz in der Chininwoche um **17,62** g N.

Das Allgemeinbefinden war ganz entschieden besser geworden, der Hund war viel frischer als zuvor.

Noch in der nächstfolgenden Periode zeigt sich der Chinineinfluss, die Bilanz ist wieder negativ, aber viel geringer als zuvor.

Die Stickstoffausscheidung steigt dann immer höher an und beträgt in den nächsten 5 Perioden 92,73 g, d. h. **92,73** g stammen aus dem Körpereiweiss des Thieres.

Harnstoff und Chinin im Fieber.

Die günstige Beeinflussung der N-Curve äussert sich naturgemäss ebenso in der Harnstoffausscheidung.

Harnsäure und Chinin im Fieber.

Während bei dem gesunden Thiere die Chininwirkung auf Purinstoffwechsel unverkennbar ist, bleibt sie während der Fieberperiode ganz aus.

Die Harnsäure-Basenwerthe werden im Fieber durch Chinin nicht beeinflusst.

Die Kohlenstoffbilanz im Fieber.

Der Hund konnte aus äusseren Gründen nur während 9 Fieberperioden in der Pettenkofer'schen Respirationskammer beobachtet werden, so dass nur von diesen Perioden, der ersten und zweiten, fünften und sechsten, neunten, elften und zwölften, dreiundzwanzigsten und vierundzwanzigsten Periode die ausgeathmete Kohlensäure bestimmt werden konnte. Im Urin und Koth wurden während sämmtlicher Fieberperioden C-Bestimmungen gemacht. Wie die Curven zeigen, wird im Gegensatze zum N-Stoffwechsel die C-Bilanz sofort ausserordentlich stark negativ. Bei einer Zufuhr von 845,4 g pro Periode wird die Bilanz

negativ um — 703 g,
— 697 g,
— 582,36 g,
— 614 g,
— 735,4 g.



Gesammtkohlenstoffbilanz.

Je 4 Tage = einer Periode	Zufuhr C g	Harn C g	Fäces C g	Respirations-C g	Bilanz C g	Chinin. bisulf. g	Temp. Grad	Körpergewicht g
I. Periode	845,4	21,297	50	774	—	—	38,3	35 000
II. " 4 g Chin. bisulf.	845,4	**21,297**	**43,4**	**720**	**+ 60**	täglich je **1** g	38,3	35 820
III. Periode	845,4	21,840	50,5	780	— 6,9	—	38,3	35 400
IV. "	845,4	25,840	65,78	760	— 6,0	—	38,3	35 300
V. " 4 g Chin. bisulf.	845,4	**19,448**	**72,27**	725	**+ 28,698**	täglich je **1** g	38,3	35 200
VI. Periode	845,4	15,572	74,63	775	— 9,8	—	38,3	34 500
VII. "	845,4	16,03	73,30	775	— 18,93	—	38,3	33 500
VIII. "	845,4	15,736	86,44	—	—	—	38,3	33 000
				Fieber.				
IX. Periode	845,4	44,56	56,04	1448	— 703	—	39	32 140
X. "	845,4	48,458	42,57	1452	— 697	—	39	31 800
XI. "	845,4	36,03	52,94	—	—	—	40	—
XII. "	845,4	50,236	53,64	—	—	—	39,5	—
XIII. "	845,4	55,692	63,27	1308,8	—582,36	—	39	30 100
XIV. "	845,4	47,576	70,07	1341,8	—614,046	—	39,6	29 895
XV. "	845,4	46,32	53,24	—	—	—	40	—
XVI. "	845,4	49,89	51,80	—	—	—	39,8	—
XVII. "	845,4	67,716	33,5	1480	—735,416	—	39,8	27 496
XVIII. "	845,4	59,20	48,5	Allgemeinbefinden sehr schlecht, sehr elend.				
XIX. " 4 g Chin. bisulf.	845,4 845,4	**28,61**	**47,6**	**720,8**	**+ 48,4**	täglich je **1** g Chinin	40,3	29 900
XX. Periode	845,4	**28,60**	**47,6**	**720,54**	+ 48,76	täglich je 1 g Chinin	40,1	31 200
				Wesentlich frischer.				
XXI. Periode	845,4	56,51	49,28	—	—	—	39,9	—
XXII. "	845,4	57,47	49,43	—	—	—	39,8	—
XXIII. "	845,4	39,64	50,23	950	— 222,72	—	39,8	26 430
XXIV. "	845,4	30,94	50,45	804	— 114,39	—	39,9	26 000

Unter der Wirkung des Chinins auch hier eine positive Bilanz in der Chininwoche

+ 48,4
+ 48,76.

In den beiden letzten beobachteten Perioden zeigt sich eine negative Bilanz

von — **222,72** g
und — **114,39** g.

Sind nun die Kohlenstoffbilanzen — abgesehen von der Chininwoche — auf vermehrte Kohlensäureproduction zu beziehen oder handelt es sich um Kohlensäureausschwemmung?

Es handelt sich um Kohlensäureausschwemmung. Um wieviel diese die Kohlensäureproduction übertrifft, kann nur bei gleichzeitiger directer Calorimetrie eruirt werden, wie ich bei dem zweiten Fieberhunde, bei dem die directe Calorimetrie mit der indirecten verglichen werden kann, zu demonstriren in der Lage bin.



Bei diesem ersten Hunde lehrt die Gewichtstabelle, und zwar der Werth der Gewichtsabnahme während der Fieberzeit, dass eine derart hohe Fetteinschmelzung — nur um solche könnte es sich handeln — nicht vorliegen kann. Das Thier hat nämlich eingebüsst in der Fieberzeit **7500** g. Berechnet man den C-Verlust der beobachteten Tage, so resultirt eine Summe von 3668,51 g.

Nehme ich während der **7** Fieberperioden, bei denen ich die Kohlensäure der Respiration nicht feststellen konnte, den vorher niederst beobachteten Werth von — 500 g C an, so habe ich den — 3668,51 g noch 3500 g C hinzuzufügen = **7168,51** g, mithin hätte das Tier **7** kg an Kohlenstoff allein aus seinem Körpergewichtsbestand producirt. Das ist ganz unmöglich, da der Gesammtverlust an Körpergewicht während des Fiebers nur **7** kg beträgt.

Die Kohlensäureausschwemmung im Trypanosomenfieber ist beim Hunde wenigstens eine Allgemeinerscheinung. Das bin ich wohl berechtigt auszusprechen, nachdem ich es bei sämmtlichen Thieren mit Hülfe der directen Calorimetrie beobachtet habe.

Bei Versuchen, wie meinen eigenen, bei denen sich im Fieber eine Kohlensäureausschwemmung herausstellt, könnte man ohne directe Calorimetrie die Wärmeproduction überhaupt nicht feststellen. Dass es sich nicht um ausserordentlich stark vermehrte Kohlensäurebildung, sondern lediglich um Ausschwemmung handelt, beweist der Vergleich der directen und indirecten Calorimetrie, und aus beiden kann man in diesem speciellen Falle sogar die wirklich producirte Kohlensäure rechnerisch feststellen, wie ich noch später detaillirt ausführen werde.

Senator's alte Forderung, mit directer Calorimetrie festzustellen, ob die so oft beobachtete vermehrte Kohlensäureausscheidung thatsächlich vermehrter Production entspreche oder nicht, ist glänzend gerechtfertigt. Allerdings sei schon jetzt darauf hingewiesen, dass im Uebrigen Senator's Auffassung bezüglich der Fettverbrennung im Fieber nicht zu halten ist.

Für die Kohlensäureausschwemmung sprechen auch die C-Werthe der letzten Woche, in welcher die Respirationskohlensäure festgestellt worden ist. Diese Werthe sind weit geringer als die der sämmtlichen übrigen Perioden, die Chininwerthe abgerechnet. Die Stickstoffmehrausscheidung ist in diesen Tagen die höchst gesteigerte.

Die für diese beiden Perioden berechneten Kohlensäurewerthe stimmen in den Controlen so gut überein: 802 zu 804 g CO_2 der Controle; in der anderen Periode, der vorletzten, 950 zu 943 g CO_2 der Controle, dass an der Richtigkeit der Werthe nicht zu zweifeln ist.

Diese auffallende Thatsache lässt sich wohl ohne Zwang dahin deuten, dass der im Körper disponible, leicht abspaltbare Kohlensäurevorrath erschöpft gewesen sein muss, so dass erst dann im Schlussact der letzten Fieberwoche die reine Mehrproduction von Kohlensäure hervortritt.

Nur die Calorienproduction dieser letzten Woche und die der Chininwoche während des Fiebers lässt sich einwandfrei discutiren.

In der vorletzten Fieberperiode haben wir eine Calorienproduction



von **11 595** Calorien, davon fallen **8792** Calorien auf die durch die Nahrung zugeführten Calorien, **2339** Calorien auf die C-, d. h. Fettverbrennung und **464** Calorien auf N-Calorien. In der letzten Fieberperiode Gesammtcalorienproduction von **9793**, davon **558,7** Calorien auf den C-Werth, **442,4** Calorien auf den N-Werth, **8792** auf die Calorien-Zufuhr.

Wärmeproduction — indirecte Calorimetrie.

Fieberhund (35 kg) März-Juli 1907. Calorien nach kg und qm Oberfläche berechnet.

Periode	Calorien pro Periode = 4 Tg.	Calorien pro die	Calorien pro kg 24 Std.	Calorien pro qm 24 Std.	Calorien pro kg u. Stde.	Calorien pro qm u. Stde.	
I.	8 580	2145	61,28	1685	2,5	70	täglich 1 g Chinin. bisulf., d. h. 4 g im Ganzen
II.	**7 699**	**1924**	**53,7**	**1488**	**2,2**	**62**	
III.	8 541,37	2135,3	60,3	1664	2,5	69,2	
IV.	8 530	2132	60,9	1675	2,5	69,7	
V.	**8 172**	**2043**	**59,2**	**1611**	**2,4**	**67,1**	do.
VI.	8 530	2133	63,6	1726	2,6	71,9	
VII.	8 593	2148	65,07	1755	2,7	73	
				Fieber.			
IX.	17 300,36	4325	134,5	3517	5,6	146,5	
X.	17 175,34	4293	135	3595	5,6	149,7	
XII.	25 860,18	6465	214,8	5621	6,8	234	
XIV.	16 167	4042	135	3530	5,6	147	
XVII.	18 258	4564	165	4211	6,8	175,4	
XIX.	**8 071**	**2018**	**67**	**1761**	**2,8**	**73,3**	do.
XX.	**7 933,7**	**1983**	**63,5**	**1682**	**2,6**	**70**	do.
XXIII.	11 595	2898	109,7	2748	4,5	114,5	
XXIV.	9 793	2448	94,15	2345	3,9	97,7	

Die Calorienberechnung wird unter diesen bestimmten Bedingungen fehlerhaft, wenn man nicht die Werthe der directen Calorimetrie zum Vergleich heranziehen kann. Ich habe trotzdem tabellarisch die Calorienproduction, wie sie sich unter diesen Bedingungen herausstellt, geordnet, um sie vergleichsweise für die Chininwirkung zu benutzen. Die Bedeutung des Chinins äussert sich nämlich gerade hierbei sehr charakteristisch. Die Kohlensäurewerthe sind nicht nur wieder positive, sondern fast normale geworden.

In der Chininwoche, und zwar in der ersten Hälfte, zeigte sich eine Gesammtwärmeproduction von **8071** Cal., mithin eine positive Bilanz bei Zufuhr von **8792** Cal. von + **721** Cal. Davon fallen auf N-Cal. + **144** Cal., auf C-Cal. + **576** Cal.

In der zweiten Hälfte der Chininwoche Gesammtcalorienproduction: **7933,71** Cal., positive Bilanz + **858** Cal. bei Zufuhr von **8792** Cal. Davon sind zu beziehen: + **297** Cal. auf N, + **561** Cal. auf C.

Während des Fiebers ist also der Kohlenstoffwechsel durch Chinin noch günstiger als der Stickstoffwechsel sparend beeinflusst.

Die Wasserbilanz im Fieber.

Nach den Beobachtungen an diesem Hunde ist eine Mehrausscheidung von Wasser unverkennbar. Ausser während der Chininwoche ist stets eine Mehrausscheidung von Wasser zu constatiren, die manchmal



ziemlich beträchtlich ist. Während der Chinindarreichung ist eine Wasserretention zu verzeichnen, die aber nicht auf die früher so oft discutirte Wasserretention im Fieber zu beziehen ist, da sie noch niedrigere Werthe als in den gesunden Tagen aufweist.

Wasserbilanz.

Fieber-Hund (März bis 31. Juli 1907).

Datum 4 Tage = 1 Periode	Zufuhr	Harn-Wasser	Fäces-Wasser	Resp.-Wasser	Summe d. Ausfuhr	Bilanz
I. Periode . . .	6000	4650	116	1080	5846	+ 154
II. „ . . . (Täglich 1 g Chinin)	6000	**4450**	**118**	**1100**	**6668**	**— 668**
III. Periode . . .	6000	4450	120	1095	5665	+ 335
IV. „ . . . (Täglich 1 g Chinin)	6000	**4450**	**152**	**1100**	**5702**	**— 702**
VI. Periode . . .	6000	4400	148	1090	5638	+ 362
VII. „ . . .	6000	4350	150	1097	5597	+ 403
VIII. „ . . .	6000	4200	140	1085	5425	+ 575
Fieber.						
IX. Periode . . .	6000	4400	110	1703	6213	— 213
X. „ . . .	6000	4200	115	1785	6100	— 100
XIII. „ . . .	6000	4200	135	3316	7651	— 1151
XIV. „ . . .	6000	3800	120	2000	5920	— 180
XVII. „ . . .	6000	4830	115	1656	6601	— 601
XIX. „ . . .	6000	4300	112	1088	5400	+ 500
XX. „ . . .	6000	4500	116	1094	5710	+ 290
XXIII. „ . . .	6000	4200	125	1628	5953	+ 47
XXIV. „ . . .	6000	3750	145	3200	7095	— 1095

Chinin und Temperaturcurve im Fieber.

Unabhängigkeit des Stoffwechsels von der Fiebertemperatur und umgekehrt.

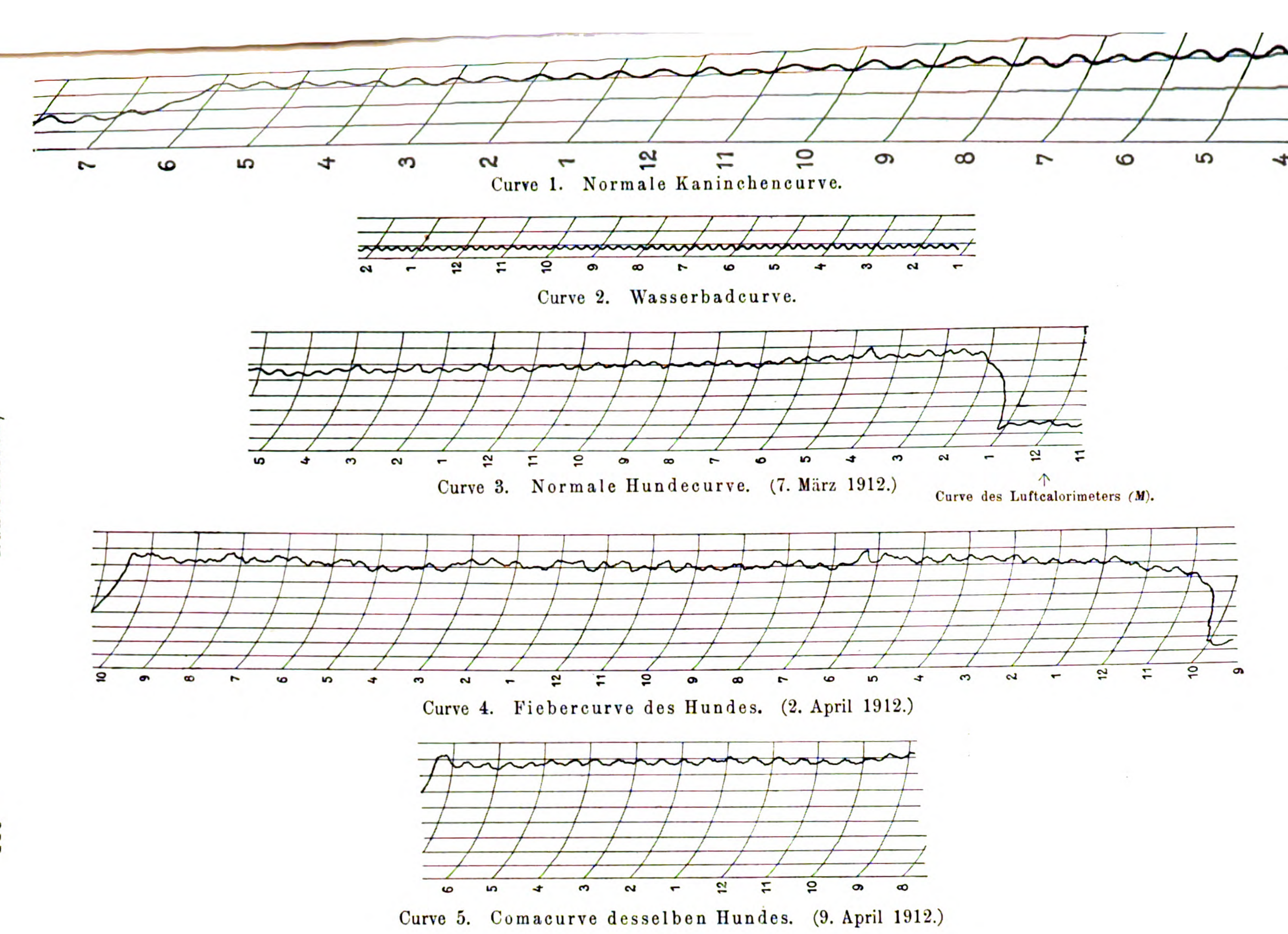
Die Temperaturcurve zeigt, dass bei dem Trypanosomenfieber die Temperatur durch die Chinindarreichung nicht im Mindesten beeinflusst worden ist. Man erkennt daraus die Unabhängigkeit des Stoffwechsels von der Fiebertemperatur und dass letztere hoch sein und der Stoffwechsel dabei gleichzeitig auf ein niederes Niveau für die Dauer von 8 Tagen gesunken sein kann.

Der zweite Fieber-Hund (März-April 1912).

Methodisches.

Diese Versuche sind mit directer und indirecter Calorimetrie durchgeführt worden. Zur directen Calorimetrie diente das neue Respirationscalorimeter, mit Hülfe dessen bestimmt werden kann:

1. die Sauerstoffzufuhr,
2. die Kohlensäureausscheidung,
3. das Wasser der Respiration,
4. die mit dem Pyrometer von Siemens & Halske registrirte Wärmeproduction.



Curve 1. Normale Kaninchencurve.

Curve 2. Wasserbadcurve.

Curve 3. Normale Hundecurve. (7. März 1912.)

Curve des Luftcalorimeters (M).

Curve 4. Fiebercurve des Hundes. (2. April 1912.)

Curve 5. Comacurve desselben Hundes. (9. April 1912.)

Auch dieser zweite Fieberhund ist mit Trypanosomen inficirt worden. Das Material dafür, wie für alle späteren Versuche, über die weiterhin noch berichtet werden soll, verdanke ich Herrn Prof. Dr. Morgenroth. Es handelt sich um Trypanosoma Brucei von Prowazek aus dem Hamburger Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten.

Auf dem letzten internationalen Hygienecongress in Berlin hatte Rubner das Schema eines Apparatensystems ausgestellt, das die Verbindung seines Calorimeters mit dem Pettenkofer'schen Apparat zeigte mit der Modification, dass es sich um ein geschlossenes System handelte, bei dem nicht Luft, sondern Sauerstoff zugeführt wurde.

Diese Apparatur, wie sie uns der Mechaniker Hoffmeister lieferte, erwies sich aber dann in der Folge praktisch als ganz ungeeignet.

Der Apparat bzw. das Apparatensystem, so wie ich es benutze, ist in seiner jetzigen Gestaltung ein wesentlich anderes als das uns damals gelieferte. Wenn man mit einem geschlossenen System arbeitet, d. h. wenn dem Thiere in dem Calorimeter keine Luft von aussen, sondern nur Sauerstoff aus der Bombe zugeführt wird, ist Vorbedingung, dass Vorrichtungen vorhanden sind, die so functioniren, dass die ausgeathmete Luft vollständig kohlensäurefrei zu dem Thiere zurückkehrt. Das leistete der uns zu dem Zwecke gelieferte Natronkalkkasten absolut nicht. Die Thiere konnten nur ganz kurze Zeit in dem Calorimeter gelassen werden, weil sich sehr bald Kohlensäureintoxication einstellte. Die Thiere werden sehr schwer dyspnoisch, und was bemerkenswerth ist, wenn sie nicht gleich aus dem Calorimeter entfernt werden, tritt am ganzen Körper eine solche Transpiration ein, dass die Thiere wie aus dem Wasser gezogen erscheinen. Es ist bekannt, dass Hunde sonst nur durch die Athmung bei Dyspnoe mit herausgesteckter Zunge physikalisch reguliren. Bei allen Thieren, bei denen ich so Gelegenheit zur Beobachtung der Kohlensäureintoxication hatte, war diese Thatsache zu constatiren. Der ganze Körper war nass.

Also einmal war die Construction des Kastens für den Zweck, dem er dienen soll, ungeeignet, andererseits entsprach er auch aus anderem Grunde den Anforderungen nicht. Denn bei einem geschlossenen System ist Voraussetzung für die Bestimmung des respiratorischen Stoffwechsels die absolute Dichtigkeit. Die zahlreichen Verschraubungen des uns gelieferten Kastens waren aus diesem Grunde schon unzweckmässig.

Der nach unserer Angabe von der Firma Paul Altmann-Berlin gelieferte Natronkalkofen entspricht in jeder Weise den Anforderungen. Um die Luft vorgetrocknet dem Natronkalkofen zuzuführen, ist ein Chlorcalciumthurm vorgeschaltet. Die Luft wird also von einem durch einen Motor angetriebenen von der Firma Elster gelieferten Gasmesser in Bewegung gesetzt, die Luft aus dem Thierraum wird durch den Gasmesser nach dem Chlorcalciumthurm, von da nach dem Natronkalkofen getrieben und kehrt kohlensäurefrei zu dem Thierraum zurück. Da ein Theilstrom vom Hauptstrom zu Pettenkofer'schen mit Barythydrat gefüllten Röhren mit Hülfe von Quecksilberpumpen abzweigt, dienen die Einströmungsröhren als Indicator für den Kohlen-

säuregehalt der einströmenden Luft. Die Trübung in den Einströmungsröhren ist Signal, dass der Natronkalk mit Kohlensäure gesättigt ist, und dass der Kasten mit frischem Natronkalk beschickt werden muss. Im Chlorcalciumthurm sind zwei Fenster angebracht, durch die man feststellen kann, wann das Chlorcalcium zu erneuern ist.

Die Sauerstoffzufuhr.

Von der Sauerstoffbombe gelangt der Sauerstoff nach einem Druckregulirapparat mit Schwimmer. Durch letzteren wird das Ventil automatisch geschlossen und geöffnet, je nach dem Sauer- bzw. Kohlensäureverbrauch. Circulirt z. B. mehr Sauerstoff im System, als das Thier verbraucht, dann bleibt das Ventil geschlossen, so dass erst bei Bedarf neuer Sauerstoff zufliessen kann. Von dem Regulirapparat aus passirt der Sauerstoff eine Gasuhr, damit der Zufluss in jedem Moment controlirt werden kann. Auf einer in dem Zimmer aufgestellten grossen analytischen Wage wird die Bombe vor und nach dem Versuch gewogen.

Die Temperaturregulirung des Calorimeters.

Auch diese ist eine andere als die bei dem alten Apparat gebotene. Das Contactthermometer, das ich seit fast $1^1/_2$ Jahren zur Constanterhaltung der Temperatur des Calorimeters benutze, hat sich sehr bewährt. Selbst im heissesten Sommer der letzten 100 Jahre — im Sommer 1911 — hielt sich die Temperatur des Calorimeters dauernd auf der Einstellung von 15,5°.

Die beigefügte Curve zeigt die Constanz der Temperaturcurve im Wasserraume. Die Regulirung durch das Contactthermometer geht in folgender Weise vor sich: Das Calorimeter ist das bekannte Rubner'sche.

Der Calorimeterraum (*R*) dient zur Aufnahme der Wärmequelle und ist nach aussen durch eine Thür (*T*) dicht abgeschlossen. Dieser Raum wird umhüllt von dem Mantelraum (*M*) und enthält die Luftmenge, deren Wärme durch das mit dem Raume communicirende Pyrometer von Siemens & Halske registrirt wird. Dieses ganze Luftcalorimeter wird von einem zweiten Mantel umgeben, so dass der Isolirraum (*I*) gebildet wird. Das an dem Eingang in den Calorimeterraum gut verlötete Mantelraumsystem ist in das grosse Wasserbad (*W*), das ebenfalls mit einem Pyrometer in Verbindung steht, versenkt. Der Apparat ist aus Kupferblech angefertigt.

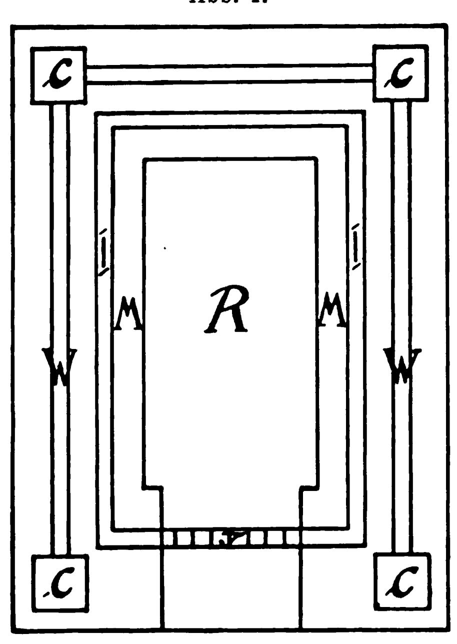
Die Decke des Calorimeters ist mehrfach durchbohrt zur Aufnahme von auf 0,05° geaichten Thermometern, die dem Einstrom und Ausstrom entsprechend ebenso im Calorimeter- und Wasserraum angebracht sind.

Dem Ein- und Ausstrom entsprechend führen Verbindungsrohre zu den Pettenkofer'schen Barytröhren.

In den Wasserraum *W* taucht das Contactthermometer, das mit dem elektrischen Anschluss im Zimmer verbunden ist, ein. Das Contactthermometer ist auf bestimmten Grad (15,5°) eingestellt. Steigt nun die Wärme in dem Wasserbad durch die unterhalb des Calorimeters angebrachten elektrischen Heizplatten an, so schliesst sich im Contactthermometer der Strom, dadurch wird ein damit in Verbindung stehender

Hebel in Bewegung gesetzt, der ein Ventil öffnet, durch welches so lange kaltes Wasser aus der Wasserleitung dem Wasserbade zufliesst, bis die Temperatur der eingestellten entspricht. Zu dem Zwecke ist oberhalb des Calorimeters ein Wasserreservoirangebracht, das mit dem Zufluss der Wasserleitung und dem Wasserbade (*W*) in Verbindung steht.

Abb. 1.



Die Registrirung der von dem Thiere gelieferten Wärme.

Die alten Rubner'schen Volumeter habe ich durch die Pyrometer von Siemens & Halske ersetzt. Diese Pyrometer registriren **nur** die producirte Wärme und sind vom **Drucke ganz** unabhängig.

Ein Pyrometer ist in den Raum (*M*) versenkt, ein zweites in das Wasserbad (*W*). Ausserdem sind in dieselben Räume *M* und *W* amtlich geaichte Thermometer zur Controle des Pyrometers eingesetzt. Für calorimetrische wissenschaftliche Zwecke ist der hierfür so überaus gut brauchbare Apparat bisher noch nicht benutzt worden. Der Fieber-Registrirapparat von Siemens & Halske beruht auf dem physikalischen Phänomen, dass metallische Leiter, wie Platin, ihr elektrisches Leitvermögen nach Maassgabe der Temperatur gesetzmässig ändern.

Die Formel, die dieses zum Ausdruck bringt, lautet:

$$Wt = Wo \cdot (1 + 3 \cdot 98 \cdot 10^{-3} \cdot t - 5 \cdot 88 \cdot 10^{-7} \cdot t^2).$$

Darin bedeutet Wo den Widerstand bei 0° C, Wt den Widerstand bei t° C. Für mässiggradige Temperaturintervalle ist demnach die Widerstandsänderung der Temperaturänderung proportional, der Widerstand nimmt im gleichen Sinne wie die Temperatur zu. Das Widerstandselement besteht aus einer zweckmässig eingekapselten, in Quarzglas eingeschmolzenen Platinspirale, deren Zuleitungen in einem flexiblen, vernickelten Metallschlauch liegen und in zwei konischen Stöpseln mit

Ueberfangmutter endigen. Das Widerstandselement ist in den Calorimeterraum (M) versenkt, für den es speciell geaicht ist, ein zweites eigens hierfür geaichtes Element taucht in das Wasserbad ein.

Die Temperaturregistrirung erfolgt mit Hülfe einer Messanordnung, die auf dem Princip der Wheatstone'schen Brücke beruht. Die Brückenschaltung enthält im Innern mehrere nach Art einer Wheatstone'schen Brücke geschaltete Widerstandsspulen aus einem Drahtmaterial, das von der Temperatur der Umgebung nicht beeinflusst wird. Die Widerstände bilden mit der als Thermometer dienenden Platinspirale die Brückenzweige. Die Brückenschaltung mit den Widerständen, den Regulirwiderständen und dem Umschalter sind in einem Holzkasten untergebracht. Es sind nämlich, da die Spannung der Stromstärke — für diese dient ein kleiner Accumulator — nicht constant bleibt, sondern mit allmählicher Entladung des Accumulators langsam abnimmt, ein Prüfungswiderstand, ein Umschalter und Regulirwiderstände vorgesehen. Mit dem Umschalter wird entweder das Widerstandsthermometer in dem Calorimeter oder der Prüfungswiderstand eingeschaltet. Für meine Zwecke ist die Scala in ihrem Anfangstheil auf 15° C, in ihrem Endpunkt auf 25° C geaicht. Die Schaltungswiderstände, die Spannung der Stromquelle und die Stromempfindlichkeit des registrirenden Millivoltmeters sind derart eingestellt, dass entsprechend einer Temperatur von 15° C der Zeiger des Millivoltmessers in der Ruhelage am Anfang der Scala steht und bei einer Temperatur von 25° C die ganze Scala bis zum Endstrich durchlaufen muss. Jede dazwischen liegende Temperatur wird zu jeder Minute durch den Ausschlag des Millivoltmessers registrirt.

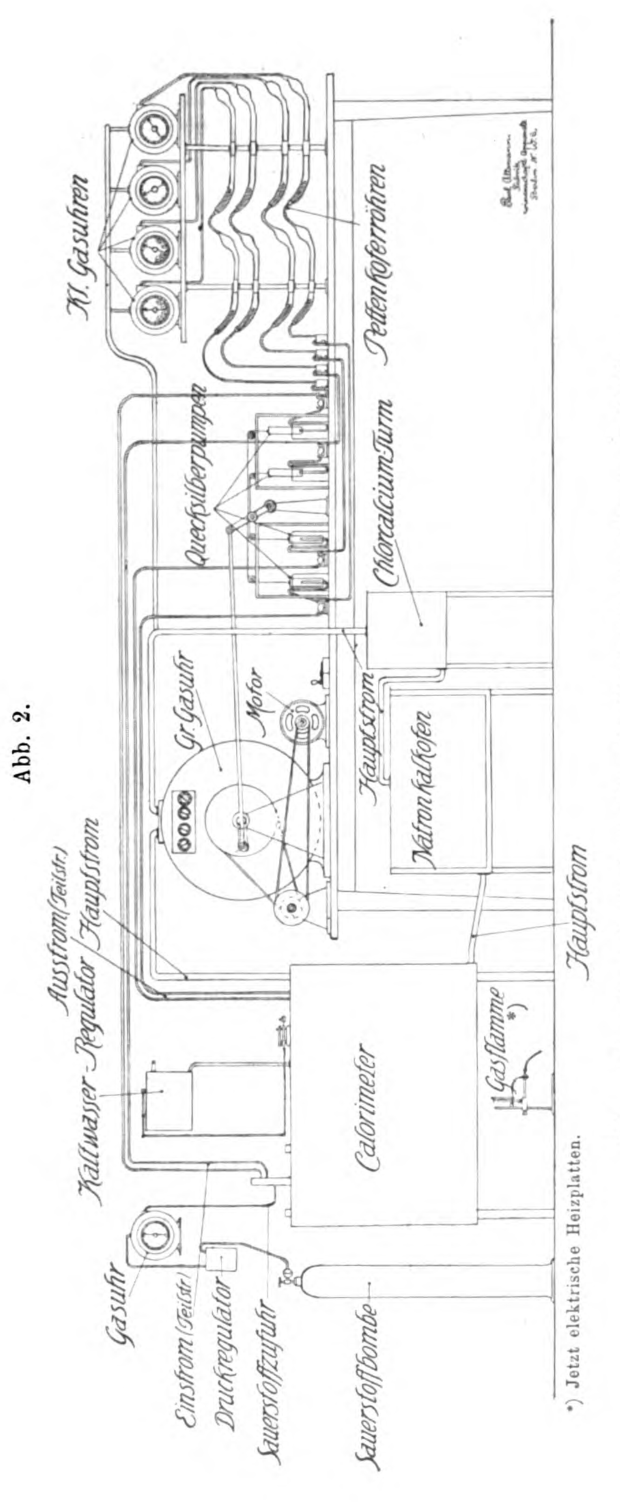
Zur Controle sind in demselben Calorimeterraume, der die Platinspirale als Widerstandselement enthält, ebenso im Wasserbade, auf 0,05° geaichte Thermometer versenkt, so dass man jederzeit die Werthe controliren kann.

Da die Spannung der Stromstärke im Accumulator nicht constant bleibt, sondern mit allmählicher Entladung des Accumulators langsam abnimmt, muss vor Beginn jedes neuen Versuches der Prüfungswiderstand eingeschaltet werden. Letzterer muss sich nach der Einschaltung genau auf den Endpunkt der Scala einstellen. Ist das nicht der Fall, so ist die Spannung der Stromquelle zu hoch oder zu niedrig, und man muss das mit Regulirwiderständen ausgleichen. Dafür sind 2 Regulirwiderstände zur Grob- und Feinregulirung vorgesehen. Das eigentliche Widerstandsthermometer, die Platinspirale, steht mit längerer Zuleitung mit der Messschaltung in Verbindung.

Das Registrirmillivoltmeter ist nach dem Deprez-d'Arsonvaltyp construirt. Das Messsystem besteht aus einem kräftigen permanenten Stahlmagneten und einer im homogenen Felde dieses Magneten unter der Stromwirkung sich drehenden, in Gestalt eines Rähmchens gewickelten Drahtspule. Um hohe Empfindlichkeit zu erzielen, ist letztere an einem Bronzebändchen aufgehängt und wird unten durch eine feine Metallspirale festgehalten. Bändchen und Spirale dienen einerseits als Stromzuführung zur Drehspule, andererseits liefert ihre Torsionskraft das der elektromagnetischen Richtkraft entgegenwirkende Drehmoment. Trotz der Gering-



Abb. 2.



Schema des Apparatensystems ohne das Pyrometer von Siemens & Halske.

*) Jetzt elektrische Heizplatten.

fügigkeit der Kräfte stellt sich der Zeiger mit grosser Präzision ein. Diese Art der Befestigung der Drehspule hat zur Folge, dass das Instrument nur in genau horizontaler Lage verwendet werden kann. Deshalb besitzt das Registrirpyrometer verstellbare Fussschrauben, deren Länge durch Drehen so lange verändert wird, bis die hinten auf dem Instrument zwischen den beiden Anschlussklemmen angebrachte Libelle anzeigt, dass der Apparat richtig steht.

Vorbedingung für die Brauchbarkeit des ganzen Apparatensystems, speciell mit Bezug auf die Sauerstoffzufuhr und Kohlensäureausscheidung ist die absolute Dichtigkeit, auf die vor Beginn jedes Versuches zu achten ist. Die Undichtigkeit zeigt sich sofort beim Versuch durch den grossen Sauerstoffverbrauch, den man sofort an der Gasuhr beobachten kann. Während des 24 stündigen Versuches wird jede Stunde Tag und Nacht der Apparat controlirt, alle Thermometer werden stündlich abgelesen. Ist der Apparat ganz in Ordnung, so hält sich die einmalige Einstellung des Sauerstoffes auf bestimmten geringen Druck während der ganzen Versuchszeit auf demselben Niveau.

Die Aichung des Apparates.

Die Aichung des Apparates geschieht mit den von Siemens & Halske gelieferten Aichapparaten auf elektrischem Wege. Die Kerzenverbrennung, die unter den bekannten bestimmten Cautelen vorzunehmen ist, zeigt nach Maassgabe ihres calorischen Werthes mit der Verbrennung in der Berthelot'schen Bombe gute Uebereinstimmung. Und was von grösstem Werthe ist: die directe und indirecte Calorimetrie bei den Thierversuchen stimmen überein, wie man es nicht besser erwarten kann. Als Verluste, die bei der directen Calorimetrie berücksichtigt werden müssen, kommt der Wärmeverlust durch die Circulation der Luft, der am Ein- und Ausströmungsthermometer abgelesen werden kann, in Betracht.

Da das circulirende Luftquantum und der Druck genau bekannt sind, wird der Wärmeverlust rechnerisch eruirt. Als zweiter Wärmeverlust ist calorisch der respiratorische Wasserwerth zu berücksichtigen. Diese beiden Werthe sind dem aus der Pyrometercurve sich ergebenden Wärmewerth hinzuzufügen. Die Curve wird mit geaichtem Centimetermaassstabe ausgemessen. Das Wärmegleichgewicht stellt sich sofort im Verlaufe der ersten Stunde auf der Curve her. Aus den normalen Hunde- und Kaninchencurven, die ich beifüge, sieht man, wie gleichmässig die Wärmeproduction verläuft. Bei den Hunden, die unmittelbar vor dem Versuch gefüttert wurden, erkennt man die Verdauungsstunden an dem leichten Anstieg der Curve. Das Kaninchen zeigt ganz ebenmässige Curven. Während 24 Stunden bleibt der Kasten geschlossen. Die Thiere werden vor und nach dem Versuche gewogen. Will man die Wirkung irgend eines Mittels während der Versuchszeit beobachten, so muss man etwa eine Stunde zuvor den Zufluss aus der Sauerstoffbombe absperren; dann kann man ohne Verlust das Thier herausnehmen, das Mittel geben und das Thier sofort wieder hineinsetzen; das kann so schnell geschehen, dass die Wärmeunterbrechung auf der Curve kaum zu bemerken ist. Uebt das Mittel früher oder später nach der Darreichung eine wärme-

steigernde oder wärmehemmende Wirkung aus, so zeigt das die Curve deutlichst an. Hat man kein besonderes Interesse an der Beobachtung des Verlaufes der Stickstoff-Kohlenstoffausscheidung, sondern lediglich an der Feststellung der Gesammtwärmeproduction, so genügt diese directe Calorimetrie vollständig.

Zweiter Fieber-Hund (März—April 1912).

Directe und indirecte Calorimetrie. Normales Körpergewicht 10 500 g.

Auch bei diesem zweiten Hund sind die Stoffwechselversuche, die directe und die indirecte Calorimetrie deshalb einwandsfrei, weil das Thier an allen Versuchstagen, bis auf die beiden letzten Tage im Coma, die Nahrung — 150 g Hundekuchen, 400 ccm Wasser — sofort mit einem Male vollständig aufgefressen hat. Nachdem das Thier vorher schon an diese Nahrung gewöhnt worden war, wurde am 5. März 1912 der Versuch im Calorimeter begonnen. Das Thier war sehr geeignet für Calorimeterversuche, da es von Anfang an vollständig ruhig im Kasten lag.

Durch directe Calorimetrie wurden am 5.—6. März 1912 gefunden: **585** Calorien. Der rechnerisch mit Hülfe der Berthelot'schen Bombe indirect ermittelte Werth ergab für diesen Tag: **583** Calorien.

Um die einzelnen Daten dabei näher zu discutiren: Bei den **585** direct bestimmten Calorien ist — wie schon früher bei Besprechung der Methodik erwähnt — neben dem Verlust mit der Ventilation der mit dem Wasserdampf verloren gegangene calorische Werth berücksichtigt worden. Bei der mit der indirecten Methode durch die Berthelot'sche Bombe eruirten Wärmeproduction ergaben die mit Harn und Koth verloren gegangenen calorischen Werthe zusammen: 9 Calorien.

Ziehe ich von der täglichen Einnahme von 690 Calorien diesen Verlust von 9 Calorien ab, so bleiben **681** Calorien, die den Umsatz und Ansatz repräsentiren. Angesetzt wurden nun an diesem Tage an N-Cal. 25, an C-Cal. 123, mithin 148 Cal. Ansatz. Demnach Verbrauch: 681 weniger 148 Cal. = **533** Cal., dazu kommen noch **50** Cal. für den Wasserdampf. Also Wärmeproduction insgesammt: **583** Cal. indirect, **585** Cal. direct bestimmt.

Am 6.—7. März 1912 ergab die directe Calorimetrie **602** Cal. Mit dem Harn und Koth wurden ausgeschieden (Berthelot'sche Bombe): **28** Cal. Nach Abzug dieses Werthes von der Cal.-Zufuhr von **690** bleiben für Um- und Ansatz **662** Calorien. Für Stickstoff-Calorienansatz kommen an diesem Tage in Betracht: Cal.-N + 9,425, für Kohlenstoff: Cal.-C + **110,7**, d. h. insgesammt wurden retinirt: **120,125** Cal. Bleiben für den Calorienverbrauch 662 weniger 120 Cal. = 542 Cal., dazu müssen addirt werden 50 Cal. für den Wasserdampf, zusammen **592** Cal. Directe Calorimetrie **602** Cal., indirecte Calorimetrie **592** Cal.

13.—14. März 1912. Mit der directen Calorimetrie wurden festgestellt: **564** Calorien. Indirect gefunden im Harn + Koth: **27** Cal. Nach Abzug dieses Werthes von **690** Cal. der Zufuhr bleiben **663** Cal. für Umsatz und Ansatz. Für Retention von N-Cal.: + 41,47, von C-Cal.: + 91, mithin 132,47 Cal. Ansatz. Demnach Calorienverbrauch: 663 weniger



132,47 = **530,53** Cal., dazu kommen für den Wasserdampf **33** Cal., zusammen **566,53** Calorien, d. h. also mit directer Calorimetrie: **564** Cal., mit indirecter Calorimetrie: **566,53** Cal.

15.—16. März. Directe Calorimetrie: **651,63** Cal. Indirect ermittelt mit der Berthelot'schen Bombe im Harn und Koth: 30,48 Cal., bleiben für Um- und Ansatz abzüglich der Nahrung: 690 weniger 30,48 = **659,52** Cal. Davon gehen ab: für N-Ansatz 28,95 Cal., für C-Ansatz 49,2 Cal., zusammen **78,15** Cal. Ansatz. Demnach Verbrauch: 659,52 Cal. weniger 78,15 Cal. = **581,37** Cal., dazu kommen noch **33,14** Cal. für den Wasserdampf, zusammen **614,51** Cal., d. h. also mit directer Calorimetrie: **651,63** Cal., mit indirecter Calorimetrie: **614,51** Cal.

17.—18. März. Die Temperatur betrug an diesem Tage **39,9°**. Wie bei dem ersten Fieberhunde zeigte sich bei dieser Temperatur eine starke Kohlensäureausschwemmung. Da ich zum Vergleiche bei diesem Thiere die directe Calorimetrie heranziehen kann, werde ich die Kohlensäurewerthe von diesem Tage an mit Hülfe der indirecten Calorimetrie und Berücksichtigung der directen Calorimetrie rechnerisch eruiren.

Im Allgemeinen ist es unzulässig, den ausgeathmeten Kohlenstoff auf einen bestimmten Nahrungsstoff zurückzuführen und auf diese Weise rechnerisch zu fixiren. Nach Rubner erhält man nämlich als calorischen Werth des Kohlenstoffs:

bei Rohrzucker	**9,50**
„ Muskelfleisch	**10,20**
„ Fett	**12,31**

Zur Bestimmung des Energieumsatzes sind diese Zahlen ungeeignet, denn dies hätte zur Voraussetzung, dass 1 g exspirirter Kohlenstoff bei den einzelnen Nahrungsstoffen sich calorisch gleich verhielte.

Hat man, wie ich, die Gesammtwärmeproduction direct ermittelt, so kann nur unter diesen besonderen Bedingungen der rechnerisch eruirte Kohlensäurewerth für die Beurtheilung herangezogen werden.

Mit Harn und Koth wurden vom 17.—18. März ausgeschieden: **48,51** Cal., mit dem Wasserdampf: 32 Cal., zusammen **80,51** Cal. Subtrahire ich diesen Werth von den durch directe Calorimetrie festgestellten **702** Cal., so bleiben **621,49** Calorien für die ausgeathmete Kohlensäure.

Nach der Berechnung ergiebt sich für den Kohlenstoff der Respiration

C-Respiration		50,5 g
für C-Harn		3,73
„ C-Koth		7,24
		61,47
C-Zufuhr		63,34
C-Bilanz	+	1,87
Calorien-Ansatz für C	+	23,37
für N-Defizit	—	4,775 Cal.
Calorien-Ansatz	+	18,595
Calorien der Nahrung		690
Calorien-Umsatz		18,595
		671,405
dazu Cal. für den Wasserdampf		32
		703,405,

d. h. mit directer Calorimetrie **702,10**, indirect **703,4.**



Diese übereinstimmenden Werthe zeigen, dass in diesem speciellen Falle der auf Fett bezogene rechnerische Werth des ausgeathmeten Kohlenstoffs wohl der richtige sein dürfte.

19.—20. März. Temperatur 40°.

Calorienverlust mit dem Harn	41,5
„ „ „ Koth	8,66
„ „ „ Wasserdampf	52,3
	102,46
Die directe Calorimetrie ergab	**770,39**
für Respirations-Calorien	667,93 Cal.

danach C-Respiration	54,3 g
C-Harn	3,9705
C-Koth	7,28 g
C-Summe	65,5505
C-Nahrung	63,34
C-Bilanz	— 2,2105 g

Calorien der Nahrung	690
„ für N retinirt	+ 34,125
„ „ C-Deficit	— 31,0
Calorien-Production	687
+ Calorien d. Wasserdampfes	52,34
739,34	Cal. indirecte Methode.
770,39	„ directe „

20.—21. März. Temperatur 40°.

Directe Calorimetrie: 730,07.

Calorienverlust mit dem Harn	24,76
„ „ „ Koth	8,66
„ „ „ Wasserdampf	52
	85,42
Mit directer Calorimetrie	730,07
	85,42
Bleiben für Calorien der Respir.	644,65

mithin C-Respiration	52,40 g
für C-Harn	4,4077 g
für C-Koth	7,28 g
C-Summe	64,0877
C-Nahrung	63,34
C-Bilanz	— 0,7477

Calorien für Nahrung	690
„ „ N-Ansatz	+ 34,125
„ „ C-Verlust	— 9,225
Calorien-Production	665
+ Calorien d. Wasserdampfes	52
717	indirecte Calorimetrie
730,07	directe „

21.—22. März. Temperatur 40°.

Directe Calorimetrie: 672.

Verlust an Cal. mit dem Harn	22
„ „ „ „ „ Koth	8,66
Cal.-Verlust m. d. Wasserdampf	50
	80,66
direkte Calorimetrie	672
	80,66
Calorien der Respiration	591,34

demnach C-Respiration	48
C-Harn	2,6724
C-Koth	7,28
C-Summe	57,9524
C-Nahrung	63,34
C-Bilanz	+ 5,3876

Calorien der Nahrung	690
„ „ N-Retention	+ 48,625
„ „ C-Retention	+ 66,297
Calorien-Production	585,08
+ Calorien d. Wasserdampfes	50
635,08	Cal. indirecte Methode
672	„ directe „



22.—23. März. Temperatur 39,5°.

Directe Calorimetrie: 583,85.

Verlust an Calorien m. d. Harn . .	21,90	mithin	C der Respiration . .	42,2 g
„ „ „ „ „ Koth. .	8,66		C im Harn	3,2976
Cal.-Verlust mit d. Wasserdampf	33		C im Koth	7,28
	63,56		C-Summe	52,7776
bleibt nach Abzug v. d. Gesammt-production direct bestimmt .	583,85		C-Nahrung	63,34
	63,56		C-Bilanz	+ 10,5624
Cal. für die Respiration . . .	520,29			

Calorien der Nahrung .	690	
„ für N-Retention .	+ 36,625	
„ „ C-Retention .	+ 129,28	
Calorien-Production . .	533,095	
+ Cal. f. d. Wasserdampf .	33	
Calorien-Production	**566,095**	indirecte Cal.
	585,85	directe Cal.

24.—25. März. Temperatur 39,7°.

Directe Calorimetrie: 785,44.

Verlust an Calorien m. d. Harn . .	44,66	somit	C der Respiration . . .	56,6
„ „ „ „ „ Koth. .	8,66		C des Harns	4,44
Cal.-Verlust mit d. Wasserdampf	36		C des Kothes	7,28
	89,32		C-Summe	68,32
directe Calorimetrie	785,44		C-Nahrung	63,34
	89,32		C-Bilanz	— 4,98
bleiben für die Respiration . .	696,12			

Calorien der Nahrung . . .	690	
„ „ N-Retention . .	+ 25,625	
„ des C-Deficits . . .	— 36,65	
Calorien-Production . .	699	
+ Cal. d. Wasserdampfes	36	
Calorien-Production . .	**735**	indirecte Methode
	785	directe Methode.

25.—26. März. Temperatur 40,3°.

Directe Calorimetrie: 740,96.

Calorienverlust mit dem Harn .	44,66	mithin	C der Respiration . .	52,2
„ „ „ Koth .	8,66		C im Harn	4,49
Cal.-Verlust mit d. Wasserdampf	46		C im Koth	7,28
	99,32		C-Summe	63,97
directe Calorimetrie	740,96		C-Nahrung	63,34
	99,32		C-Bilanz	— 0,63
bleiben für Cal. der Respiration	641,64			

Calorien der Nahrung . . .	690	
Calorien-N-Deficit	— 49,625	
Calorien-C-Deficit (nach Abzug des C-Werthes für N) . .	— 1,749	
Calorien-Production	741,32	
+ Calorien d. Wasserdampfes	46,	
	787,32	indirecte Methode
	740,96	directe Methode.



27.—28. März 1912. Temperatur 39,9°.

Direct bestimmte Wärmeproduction: 851,46 Calorien.

Indirecte Calorimetrie:

Calorienverlust mit dem Harn	61,2 Cal.
„ „ „ Koth	9,25
Cal.-Verl. m. d. Wasserdampf	55
	125,45 Cal.
directe Calorimetrie . . .	851,46
	— 125,45
bleiben für Resp.-Calorien .	726,01

mithin C der Respiration . .	59
C des Harnes . . .	2,6997
C des Kothes . . .	5,59
Gesammt-C	67,2897
C der Nahrung . .	63,34
C-Bilanz	— 3,9497

Calorien-N-Deficit	78,25
Calorien-C-Deficit (abzügl. des Werthes für N)	38,025
Calorien der Nahrung . . .	690
	+ 116,275
Calorien-Production	806,275
+ Calorien f. d. Wasserdampf	55,4
	861,675 indirecte Cal.
	851,46 directe Cal.

1.—2. April. Temperatur 39,3°.

Directe Calorimetrie: 793,64.

Indirecte Calorimetrie:

Calorienverlust mit dem Harn .	66,9
„ „ „ Koth .	9,25
Cal.-Verlust mit d. Wasserdampf	56,76
	132,91
directe Calorimetrie	793,64
bleiben Calorien der Resp. . .	660,73

d. h. für Respirations-C . .	53,6 g
für Harn-C	2,5497
für Koth-C.	5,49
Summe	61,63
C der Nahrung . . .	63,34
C-Bilanz	+ 1,71

Calorien der Nahrung . . .	690
Calorien-N-Deficit	— 46,75
Calorien-C-Deficit (abzügl. des Werthes für N)	20,91
Calorien-Production	757,6
+ Wasserdampf	56,76
	814,36 indirecte Cal.
	793,64 directe Cal.

3.—4. April 1912. Temperatur 39,3°.

Directe Calorimetrie: 1003,35.

Indirecte Calorimetrie:

Mit dem Harnverlust an Cal.. .	88,5
„ „ Kothverlust „ „ . .	12,02
Cal.-Verlust mit d. Wasserdampf	51
	151,52
directe Calorimetrie	1003,35
	151,52
Calorien der Respiration . . .	851,83

mithin C der Respiration . .	69,92
C des Harnes. . . .	3,288
C des Kothes . . .	5,94
C der Summe . . .	78,428
C der Nahrung . . .	63,34
C-Bilanz	— 15,088

Calorien der Nahrung . . .	690
„ des N-Deficits. . .	125
„ des C-Deficits (abzgl. des C-Werthes für N). .	169,73
Calorien-Production . .	984,73
+ Cal. des Wasserdampfes .	+ 51
	1035,73 indirecte Cal.
	1003,35 directe „

8.—9. April 1912. Temp. 39,5°; 9.—10. April 1912. Temp. 40,5°.
Schlafzustand, nichts gefressen, nichts getrunken.

Directe Calorimetrie: 1297.

Calorienverlust mit dem Harn	180	mithin für Resp.-C	83 g
" " " Koth	24	für Harn-C	3,5
Cal.-Verlust mit d. Wasserdampf	70	für Koth-C	1,6
	274	C-Summe =	88,1
directe Calorimetrie	1297		
	274		
Respirations-Calorien	1023		

Calorien-N-Deficit	200
Calorien-C-Deficit (abzüglich des C-Werthes für N)	1056,8
Calorien-Production	1256.8
+ Cal. des Wasserdampfes	70
1326,8	indirecte Calorimetrie
1297	directe "

Die Zahlenergebnisse der directen und indirecten Calorimetrie sind nicht nur eine werthvolle Bestätigung für die Rubner'schen Standardzahlen, sondern sie demonstriren auch die Correctheit der Wärmecurven des Siemens & Halske'schen Pyrometers. Wenn nicht die Fragestellung die Feststellung der einzelnen Stoffwechselcomponenten erheischt, ist die Wärmecurve vollständig genügender Ausdruck der Stoffwechselvorgänge. Sie ist jedenfalls das objectivste Maass der Wärmeproduction.

Was nun die Wärmeproduction bei diesem Thiere im Fieber anbetrifft, so sehen wir, dass sich während der Tage des Fieberanstiegs die Wärmeproduction wie in den gesunden Tagen verhält, d. h. in diesem speciellen Falle die Bilanz positiv sein kann. Und zwar ist sowohl die Bilanz für Stickstoff wie für Kohlenstoff bis zu demselben Tage positiv. Auch das Körpergewicht zeigt bis zum 15. März im Verhältniss zu dem Anfangsgewicht einen positiven Ausschlag. Dann wird die Gesamtbilanz sowohl für Stickstoff wie für Kohlenstoff negativ bei dem Fiebergrad von 39,9°. Dass man keine directe Parallele zwischen der Temperaturerhöhung und dem Stoffwechsel ziehen kann, geht schon aus der Thatsache hervor, dass am 18. März die Temperatur fast normal war (38,5°, 38,1°), und die Bilanz für Stickstoff und für Kohlenstoff stärker negativ als die Tage zuvor zum Ausdruck kam.

Auch bei diesem Thiere tritt der Einfluss des Chinins auf die Wärmeproduction unabhängig von der Temperatur zu Tage. Die Temperatur des Hundes blieb unabhängig von der Chinindosis dauernd hoch, schwankte zwischen 39,3—40,4° mit Ausnahme eines einzigen Tages, an dem sie 38° betrug. Die Wirkung auf den Stickstoffwechsel ist noch intensiver und nachhaltiger als auf den Kohlenstoffwechsel. Als das Chinin 2 Tage ausgesetzt wurde, stieg die Stickstoffausscheidung stark an, und vom eigenen Körperbestand wurden, obwohl das Thier die normale Nahrung aufgefressen hatte, an N 5,38 g an den beiden Tagen ausgeschieden. Auch die Kohlenstoffausscheidung ist im Harne am 28.—29. Tage bedeutend gegen die Tage zuvor gesteigert,



ebenso der calorische Verlust mit dem Harne, der 60,84 Cal. beträgt. Das Thier erhält dann wiederum an den folgenden Tagen je 0,5 g Chinin; auch jetzt noch, obwohl das Thier nun schon 14 Tage lang ständig gefiebert hatte, stieg in den nächsten 3 Tagen das inzwischen bis auf 10250 g gesunkene Körpergewicht wieder auf 10400 g an. Die Stickstoffbilanz blieb negativ, fiel aber um mehr als die Hälfte gegen die Tage zuvor ab. Da ich in diesen Tagen aus äusseren Gründen den Hund nicht im Calorimeter beobachten konnte, fallen die C-Bilanzen für diese Tage weg. Der C-Werth des Harnes aber deutet auf Werthe hin, wie sie nur in den Tagen positiver Bilanzen zur Beobachtung gekommen sind. Dasselbe gilt für die calorischen Werthe des Harnes, die in diesen Tagen wiederum nur 43,23 betragen haben. Die negativen Bilanzen für N und C wachsen dann steigend bis zum Tode an. Der komatöse Zustand war nicht, wie man zuerst vermuthen durfte, auf die Trypanosomenerkrankung zu beziehen, sondern hing mit der doppeltseitigen Pneumonie, die zu dieser Zeit unter den Charité-Hunden herrschte, zusammen. Auch bei diesem Hunde zeigte sich, wie bei allen anderen, die Kohlensäureausschwemmung im Fieber.

Erhöhte Lungenventilation führt zu vermehrter Kohlensäureabgabe, dadurch wird den Lungenalveolen wieder mehr Kohlensäure aus den Geweben zugeführt. Folgezustand ist die Verarmung des Körpers an Kohlensäure. Die Kohlensäuremenge in der Ausathmungsluft entspricht nur zum Theil neu gebildeter, ein Theil ist präformirt. Eine gewisse Menge von Kohlensäure ist in den Geweben und Säften locker gebunden. Wie Loewy[1]) ausführlich auseinandersetzt, ist „der Umfang ihrer Ausscheidung wesentlich durch die Art der Athmung geregelt. Die Kohlensäure des Venenblutes tritt in die Lungenbläschen über, aus denen durch den Athmungsvorgang stets ein Theil nach aussen geschafft wird. Ist die Athmung umfänglich und tief, so wird viel Kohlensäure aus der Lunge entleert, das Blut kann viel abgeben, ist sie flach und gering an Umfang, so bleibt in der Lunge viel Kohlensäure, und damit wird auch in Blut und Geweben viel zurückgehalten. Es bilden sich so verschieden hohe alveolare Kohlensäurespannungen aus, aber stets kommt es, wenn die Athmung längere Zeit gleichmässig verlaufen ist, zu einer annähernden Constanz der CO_2-Spannungen in der Lunge und damit auch der Kohlensäureabgabe aus Blut und Geweben. Sobald das eingetreten ist, entspricht die mit der Exspirationsluft ausgeschiedene Kohlensäuremenge der in dem betreffenden Zeitraume gebildeten."

Die Abhängigkeit der Kohlensäureausscheidung von der Umgebungstemperatur ist wiederholt studirt worden. Voit fand, dass das Minimum des Erhaltungsumsatzes beim Menschen bei 14—16° liegt, bei 26,7° Aussentemperatur war schon vermehrte Kohlensäureausscheidung zu constatiren, die bei 30° noch deutlicher hervortrat. Die Kohlensäurewerthe verhielten sich für 6 Stunden in Gramm wie 155 : 160 : 171.

1) Loewy, Der respiratorische und der Gesamtumsatz. Oppenheimers Handb. der Biochemie. 1908. 5. Lieferung. S. 161.



Frank und Voit[1]) finden nach ihren Versuchen an Hunden, dass für 1° Temperaturdifferenz des Körpers eine Veränderung der Kohlensäureausscheidung um 7 pCt. erfolgt.

Ob beim Fieber nicht ausser erhöhter Ventilation andere Momente für die Kohlensäureausschwemmung in Betracht kommen, möchte ich vorläufig dahin gestellt sein lassen. Ausdrücklich möchte ich aber betonen, dass die Hunde — ich habe diese Kohlensäureausschwemmung bei allen Hunden im Fieber constatirt — keineswegs dyspnoisch waren, sondern im Calorimeter vollständig ruhig lagen, was man gut beobachten kann. Auch Hund II, den ich täglich in seinem geräumigen Käfig beobachtet habe, zeigte keine direct auffällige Aenderung der Respiration; gemessen habe ich die Respirationsgrösse nicht.

Rubner's Versuchspersonen schieden aus

	pro Stunde bei	**17,4° : 23,1** g CO_2,
	„ „ „	**23,5° : 30,5** g CO_2,
zweites Versuchs-	„	**23° : 27** g CO_2,
individuum	„	**29° : 32,4** g CO_2.

Eine dritte Person zeigte bei **40°** noch keine Kohlensäuresteigerung. Alle drei Personen waren bekleidet.

Bei einem völlig nackten Manne und mittlerer Luftfeuchtigkeit bezw. trockner Luft waren die Werthe pro Stunde:

bei 25°	31,7 g CO_2,
„ 30°	34,5 g CO_2,
„ 38°	32,6 g CO_2.

Die Körpertemperaturabnahme betrug bei 38° 0,1—0,9°.

Auch Rubner[2]) „vermuthet", dass „eine Aenderung der Athemarbeit" bei der Steigerung der Kohlensäure in Betracht zu ziehen ist.

Bei einer anderen Versuchsperson war speciell bei feuchter Luft die CO_2-Zunahme sehr stark ausgesprochen, die Körpertemperatur hatte in $3^1/_2$ Stunden um **0,9°** zugenommen.

Die Oberfläche ist nach der Meeh'schen Formel unter Anwendung der Constante 11,9 berechnet worden, Da, wie Rubner (l. c. 22), ausführlich auseinandergesetzt, die Constante bei starker Abmagerung sich ändert, darf die Berücksichtigung der Oberfläche allein in solchen Fällen nicht ausschlaggebend sein.

Bei beiden Fieberhunden ist die Wärmeproduction gegen die Normalperiode um **40—42,5** pCt. gesteigert, was in beiden Fällen durch Chinin compensirt wird. Da die Nahrungsaufnahme genau dieselbe geblieben, sind die Zahlen einwandsfrei.

Die Mehrproduction im Fieber gegen die Norm beträgt bei dem ersten Fieberhund, wenn ich die vorletzte Fieberperiode — bei der lediglich die thatsächliche Production zum Vorschein kommt — zum Vergleich heranziehe:

pro Kilogramm	in 24 Stunden . .	**40** pCt.,
„ Quadratmeter	„ 24 „ . .	**36** pCt.

1) Frank und Voit, Der Ablauf der Zersetzungen im thierischen Organismus. Zeitschr. f. Biologie. 1901. Bd. 42. S. 309.

2) Rubner, Gesetze des Energieverbrauches. S. 210.



Die Einschränkung der normalen Wärmeproduction durch Chinin beträgt:

1. pro Kilogramm in 24 Stunden **10** pCt.,
„ Quadratmeter „ 24 „ **10** pCt.;
2. pro Kilogramm „ 24 „ **6** pCt.,
„ Quadratmeter „ 24 „ **6,6** pCt.

Wie verhält sich nun Chinin zur vermehrten Wärmeproduction im **Fieber?** Ich ziehe zur Berechnung wiederum die vorletzte Fieberperiode heran:

1. pro Kilogramm in 24 Stunden **38,9** pCt. Sparung
„ Quadratmeter „ 24 „ **35,8** pCt. „
2. pro Kilogramm „ 24 „ **40** pCt. „
„ Quadratmeter „ 24 „ **39** pCt. „

Das heisst also, im Fieber kann durch Chinin bei hoher Fiebertemperatur die Wärmeproduction so günstig beeinflusst werden, dass sie **auf ihr normales Niveau** zurückkehrt.

Bei dem zweiten Fieberhunde, bei welchem die Werthe durch directe und indirecte Calorimetrie festgelegt sind, zeigt sich dasselbe: Die gegen die Norm gesteigerte Wärmeproduction beträgt im Fieber:

pro Kilogramm in 24 Stunden . . **42,5** pCt.,
„ Quadratmeter „ 24 „ . . **41,7** pCt.

Ersparung durch Chinin (22.—23. März):

pro Kilogramm in 24 Stunden . . **46,7** pCt.,
„ Quadratmeter „ 24 „ . . **45** pCt.

Wärmeproduction. — Directe Calorimetrie.

Fieber-Hund März—April 1912, geimpft am 12. März.

Datum	Wärme-production	Cal.-Zufuhr	Cal.-Bilanz	Körper-temperatur per rectum Grad	Körper-gewicht g	Chinin. bisulf. g
5.— 6. März	585	690	+ 105	38,4	10 470	—
6.— 7. „	602	690	+ 88	38,2	10 600	—
			Fieber.			
13.—14. „	564	690	+ 126	38,6	10 950	—
14.—15. „	595,32	690	+ 104,68	38,9	10 850	—
15.—16. „	651,63	690	+ 38,37	38,9	10 700	—
17.—18. „	702,10	690	— 12,10	39,9	10 550	—
19.—20. „	**770,39**	690	— **80,39**	40	10 500	0,25
20.—21. „	**730,07**	690	— **40,22**	40	10 590	0,25
21.—22. „	**672**	690	+ **18**	40,3	10 680	0,3
22.—23. „	**583,85**	690	+ 106,15	39,5	10 900	0,5
24.—25. „	**785,44**	690	— 95,44	39,7	10 850	—
25.—26. „	**740,96**	690	— 50,96	40,3	10 570	1,0
27.—28. „	851,46	690	— 161,46	39,9	10 250	—
1.— 2. April	**763,64**	690	— **73,64**	39,3	10 400	0,5 Morgens, 0,5 Nachmittags
3.— 4. „	1003,89	690	— 313,89	39,3	10 150	—
5.— 6. „	928,76	690	— 238,76	39,3	10 050	—
8.— 9. „ } 9.—10. „ }	1297	—	— 1297	39,5 40,5	8 600 8 300	— —
Nichts gefressen „ getrunken						

Wärmeproduction. — Directe Calorimetrie.

Fieber-Hund (10,5 kg) März-April 1912.

Calorien nach Kilogramm und Quadratmeter Oberfläche berechnet.

Datum 1912	Cal. in 24 Std.	Cal. pro kg in 24 Std.	Cal. pro qm in 24 Std.	Cal. pro kg und Stunde	Cal. pro qm und Stunde	Temperatur per rectum Grad	Chinin. bisulf. g
5.— 6. März	585	55,88	1027	2,3	42,7	38,4	—
6.— 7. „	602	56,79	1049	2,3	43,7	38,2	—
Fieber (geimpft am 12. März).							
13.—14. März	564	51,74	961	2,1	40	38,6	—
14.—15. „	595,32	54,68	1020	2,2	42,5	38,9	—
15.—16. „	651,63	60,90	1128	2,5	47	39,9	—
17.—18. „	702	66,5	1227	2,7	51	40	—
19.—20. „	**770,39**	**73,3**	**1350**	**3,0**	**56**	**40**	**0,25**
20.—21. „	**730,07**	**68,9**	**1272**	**2,9**	**53**	**40,3**	**0,25**
21.—22. „	**672**	**62,9**	**1165**	**2,6**	**48,5**	**39,5**	**0,3**
22.—23. „	**583,85**	**53,5**	**984,6**	**2,2**	**41**	**39,7**	**0,5**
24.—25. „	**785,44**	**72,3**	1243	**3,1**	**51,7**	**40,3**	—
25.—26. „	**740,96**	**70**	**1342**	**2,9**	**55,5**	**39,9**	**1,0**
27.—28. „	851	83	1516	3,4	63	39,3	—
1.— 2. April	**763,64**	**73,4**	**1347**	**3,0**	**56**	**39,3**	**0,5** Morgens **0,5** Abends
3.— 4. „	1003,89	98,9	1800	4,1	75	**40,3**	—
5.— 6. „	928,76	92	1676	3,8	69,8	**40,3**	—
8.— 9. „ 9.—10. „	1297	151	2613	6,3	108,8	40,5	Coma

Kohlenstoffbilanz.

Datum 1912	C-Zufuhr g	Harn-C g	Fäces-C g	Respirations-C g	Bilanz	Chinin. bisulf. g	Temp.	Körpergewicht g
März								
5.—6.	63,34	2,32	5,91	45,0	+ 10,11	—	38,4	10 470
6.—7.	63,34	3,24	5,91	45,0	+ 9,19	—	38,0	10 600
7.—8.	63,34	4,09	5,91	—	—	—	—	—
8.—9.	63,34	3,245	5,91	—	—	—	—	—
9.—10.	63,34	3,245	5,91	—	—	—	—	—
10.—11.	63,34	2,34	5,91	—	—	—	—	—
11.—12.	63,34	3,10	5,91	—	—	—	—	—
geimpft								
12.—13.	63,34	2,748	7,24	42,0	+ 11,35	—	38,2	10 950
13.—14.	63,34	2,9	7,24	46,0	+ 10,20	—	38,9	10 850
15.—16.	63,34	2,748	7,24	49,2	+ 5,56	—	38,9	10 700
16.—17.	63,34	3,730	7,24	53,2	— 0,83	—	**39,0**	10 550
17.—18.	63,34	3,730	7,24	50,5	— 0,83	—	**39,9**	10 430
18.—19.	63,34	5,40	7,24	54,3	— 3,60	**0,25**	**38,5**	10 500
19.—20.	63,34	3,97	7,24	54,3	— 2,21	**0,25**	**38,1**	10 500
20.—21.	63,34	4,407	7,28	52,4	+ **0,74**	**0,25**	**40,0**	10 590
21.—22.	63,34	2,672	7,28	48,0	+ **5,39**	**0,3**	**40,0**	10 680
22.—23.	63,34	3,297	7,28	42,2	+ **10,47**	**0,5**	39,5	10 900
23.—24.	63,34	2,446	7,28	—	—	0,5	40,3	—
24.—25.	63,34	4,446	7,28	56,6	— 2,98	—	39,7	10 750
25.—26.	63,34	4,49	7,28	52,2	— 0,8	1,0	40,3	10 570
26.—27.	63,34	6,136	5,59	—	—	—	40,4	10 570
27.—28.	63,34	2,699	5,59	59,0	— 3,94	—	39,9	—
28.—29.	63,34	6,699	5,59	—	—	0,5	39,8	10 250
29.—30.	63,34	2,25	5,59	—	—	0,5	39,2	10 400
30.—31.	63,34	2,25	5,59	—	—	—	40,1	—

Kohlenstoffbilanz (Fortsetzung).

Datum 1912	C-Zufuhr g	Harn-C g	Fäces-C g	Respirations-C g	Bilanz	Chinin. bisulf. g	Temp.	Körpergewicht g
April								
1.—2.	63,34	2,549	5,59	53,6	+ 1,71	0,5 (2 ×)	39,3	10 400
2.—3.	63,34	3,288	5,59	—	—	—	39,3	10 400
3.—4.	63,34	3,288	5,59	69,2	— 15,08	—	**40,3**	—
4.—5.	63,34	8,862	5,94	—	—	—	—	—
5.—6.	63,34	6,528	5,94	59,0	— 8,12	—	**40,3**	10 050
6.—7.	63,34	4,799	5,94	—	—	—	39,5	—
8.—9. 9.—10.	nichts gefressen, nichts getrunken	3,5	1,6	83,0	— 8,7	—	40,0 40,5	8 600 8 300

Stickstoffbilanz.

Datum 1912	N-Zufuhr	N-Harn	N-Fäces	Bilanz	Chinin. bisulf.	Temp.	Körpergewicht g
März							
5.—6.	6,0	4,18	0,828	+ 1,0	—	38,4	10 470
6.—7.	6,0	4,78	0,828	+ 0,4	—	38,2	10 600
7.—8.	6,0	2,9	0,828	+ 2,3	—	—	—
8.—9.	6,0	2,8	0,828	+ 2,4	—	—	—
9.—10.	6,0	2,8	0,828	+ 2,4	—	—	—
10.—11.	6,0	2,8	0,828	+ 2,4	—	—	—
11.—12.	6,0	3,5	0,828	+ 1,7	—	—	—
geimpft							
12.—13.	6,0	3,5	0,841	+ 1,7	—	38,6	**10 950**
13.—14.	6,0	3,5	0,841	+ 1,7	—	38,9	**10 850**
14.—15.	6,0	3,6	0,841	+ 1,6	—	38,9	**10 700**
15.—16.	6,0	5,0	0,841	+ 0,2	—	38,9	**10 700**
16.—17.	6,0	5,35	0,841	— 0,19	—	39,9	**10 550**
17.—18.	6,0	5,35	0,841	— 0,19	—	39,9	**10 430**
18.—19.	6,0	7,59	0,841	— 2,4	—	38,5	—
19.—20.	6,0	3,9	0,735	+ 1,4	**0,25**	**40,0**	**10 500**
20.—21.	6,0	3,9	0,735	+ 1,9	**0,25**	**40,0**	**10 590**
21.—22.	6,0	3,4	0,735	+ 1,9	**0,3**	**40,3**	**10 600**
22.—23.	6,0	3,8	0,735	+ 1,5	**0,5**	**38,0**	**10 650**
23.—24.	6,0	3,3	0,735	+ 2,0	**0,5**	**40,3**	**10 680**
24.—25.	6,0	4,3	0,735	+ 1,0	**0,5**	**39,7**	**10 900**
25.—26.	6,0	7,25	0,735	— 1,98	—	**40,0**	10 750
26.—27.	6,0	8,77	4,77	— 7,54	**1,0**	**40,4**	10 570
27.—28.	6,0	6,6	4,77	— 5,38	—	**39,9**	—
28.—29.	6,0	6,6	4,77	— 5,37	—	**39,2**	10 250
29.—30.	6,0	3,5	4,77	— 2,2	0,5	**40,1**	10 400
30.—31.	6,0	3,5	4,77	— 2,2	0,5	**39,2**	10 400
April							
1.—2.	6,0	3,1	4,77	— 1,87	0,5 (2 ×)	**39,3**	10 400
2.—3.	6,0	6,1	4,77	— 4,8	—	**39,3**	—
3.—4.	6,0	6,0	4,77	— 5,0	—	**40,3**	10 050
4.—5.	6,0	6,0	5,0	— 5,0	—	**40,3**	—
5.—6.	6,0	6,0	5,0	— 5,0	—	40,3	—
6.—7.	6,0	7,0	5,0	— 6,0	—	39,7	10 000
7.—8.	6,0	7,0	5,0	— 6,0	—	39,5	8 600
8.—9. 9.—10.	nichts gefressen, nichts getrunken	6,5	1,5	— 8,0	—	40,5	8 300

Fieber-Hund. (März—April 1912.)
(24 Stunden-Versuche.)
Der respiratorische Quotient. — Directe Sauerstoffbestimmung.

Datum	CO_2 Liter 0° 76 cm	O_2 Liter 0° 76 cm	R. Q.	Temp.	Chinin. bisulf. g	Körpergewicht g
März						
5.—6.	76,3	107,0	0,7	38,4	—	10 470
6.—7.	78,9	111,4	0,7	38,2	—	10 600
13.—14.	82,9	117,8	0,7	38,2	—	10 850
15.—16.	92,2	128,5	0,71	38,6	—	10 550
17.—18.	100,0	140,0	0,71	38,9	—	10 430
19.—20.	110,0	148,0	0,73	39,9	—	10 500
20.—21.	101,1	142,7	0,7	40,2	0,25	10 590
21.—22.	92,6	132,1	0,7	40,3	0,25	10 600
22.—23.	81,7	111,0	0,73	38,3	0,3	10 680
24.—25.	109,2	152,7	0,71	39,5	0,5	10 900
25.—26.	97,7	142,7	0,68	40,3	0,5	10 570
27.—28.	112,8	159,0	0,7	40,3	1,0	10 250
April						
1.—2.	100,9	139,8	0,71	39,3	0,5 (2 ×)	10 400
3.—4.	130,0	176,5	0,73	40,3	—	10 050
5.—6.	110,7	156,3	0,72	40,3	—	10 000
8.—9. } 9.—10. } nichts gefressen, nichts getrunken	155,8	202,5	0,76	40,5	—	8 300

Wie schon bei dem literarischen Ueberklick erwähnt, sind in der Literatur abnorm tiefe Werthe für den respiratorischen Quotienten wiederholt gefunden worden. Zumeist handelte es sich dabei um mangelnde Ernährungsverhältnisse, ähnlich wie beim Hungerstoffwechsel.

Ich habe den rechnerisch eruirten Werth für die Kohlensäureproduction in die Tabelle eingesetzt; danach ergeben sich für das Fieber und für die Chininwirkung im Fieber keine nennenswerthen Abweichungen gegen die Norm: Ein Befund, der dem von Kraus (l. c.) zuerst constatirten entspricht.

Die Wasserbilanz.

Die Wasserbilanz zeigt keine Werthe, die im Verhältniss zu den normalen Tagen der Wasserbilanz sich so verhielten, dass man von Wasserretention durch das Fieber sprechen könnte. Die Zahlen sind — abgesehen von den beiden letzten Tagen des comatösen Zustandes — keine solchen, dass danach überhaupt von nennenswerther Beeinflussung durch das Fieber die Rede sein kann.

Was die Chininwirkung und die Wasserbilanz anbetrifft, so tritt nur an 2 Tagen eine Bilanz hervor, die man als gegen die Norm vermehrte Retention deuten könnte.

Wir ersehen aus den beiden langdauernden Fieberversuchen, dass beim Trypanosomenfieber die vermehrte Wärmeproduction schon in den ersten Tagen des Fiebers auftritt, während der Fieberanstieg nicht mit erhöhter Production einhergeht. Die in der Literatur vorliegenden Widersprüche — man constatirte theilweise normale, theilweise erhöhte und sogar verminderte Wärmeproduction — sind vielleicht auf die verschie-

Wasserbilanz.

Fieber-Hund (März—April 1912).

Datum	Zufuhr ccm	Urin ccm	Koth g	Respiration g	Temp.	Chin. bisulf. g	Bilanz
März							
5.—6.	400	160	13,45	83,86	normal	—	+ 140,0
6.—7.	400	220	13,45	83,86	„	—	+ 82,69
13.—14.	400	170	15,75	55,0	38,9	—	+ 159,25
14.—15.	400	180	15,75	55,0	38,9	—	+ 149,25
15.—16.	400	210	15,75	53,5	39,0	—	+ 130,75
17.—18.	400	200	15,75	87,2	38,5	—	+ 97,15
19.—20.	400	140	14,50	87,0	40,0	0,25	+ 158,50
20.—21.	400	180	3,86	83,0	40,3	0,25	+ 133,14
22.—23.	400	110	3,86	55,0	40,3	0,30	+ 231,14
24.—25.	400	100	3,86	60,0	40,3	0,50	+ 236,14
25.—26.	400	150	3,86	76,0	40,4	1,0	+ 170,74
27.—28.	400	180	3,86	92,3	39,9	—	+ 123,84
April							
2.—3.	400	150	4,20	56,3	39,3	0,50	+ 189,50
3.—4.	400	175	4,20	85,0	**40,3**	—	+ 135,80
5.—6.	400	190	4,20	76,6	**40,3**	—	+ 129,20
8.—9. } 9.—10. }	nichts getrunken	318	4,20	116,6	**40,5**	—	— 438,80

denen Fieberursachen zu beziehen. Dafür sprechen zwei Versuche, die ich mit directer Calorimetrie mit Anaphylatoxin an Kaninchen gemacht habe. Mit der Temperaturerhöhung sank die Wärmeproduction.

Zusammen mit Herrn Dr. Leschke, Volontärarzt der II. med. Klinik, dem ich das Anaphylatoxin verdanke, werde ich diese Versuche fortsetzen, um insbesondere auch den Eiweissstoffwechsel dabei zu verfolgen.

Die Kohlensäureproduction war nämlich in dem einen Versuch besonders stark eingeschränkt.

Beim Trypanosomenfieber ist jedenfalls der Fettstoffwechsel ebenso stark beim Umsatz während des Fieberverlaufes betheiligt wie der Eiweissstoffwechsel, und sehr bemerkenswerth ist die stark vermehrte Harnsäureausscheidung im Fieber.

Während der C- und N-Umsatz durch Chinin so günstig beeinflusst wird, dass sich nach der Wärmeproduction, dem Eiweiss- und Fettstoffwechsel gemessen, die normale Curve wiederherstellt, bleibt die vermehrte Harnsäureausscheidung durch Chinin unverändert dieselbe.

Die Chininversuche illustriren, dass Wärmeproduction und Temperaturcurve unabhängig von einander und neben einander verlaufen können. Während die Fiebercurve durch Chinin im Trypanosomenfieber garnicht beeinflusst wird, ist die Wirkung auf den Gesammtumsatz eclatant.

Wie beim Diabetes mellitus die Zuckerausscheidung lediglich Symptom und als solches von Bedeutung ist, so hat die Einstellung des Wärmeniveaus auf höheren Grad nur symptomatischen Werth. Ob von der Peripherie aus durch infectiös-toxische Momente das Wärmegleichgewicht gestört wird, ob Toxine anderer Art, wie z. B. bei der Fleischvergiftung,



Fieber auslösen, oder ob es sich um endogene Stoffe wie bei dem gelegentlich auftretenden Menstruationsfieber handelt, stets kommt offenbar die Verschiebung der Wärmecurve auf dem Wege des Nervensystems zu Stande.

Dafür sprechen auch meine Adrenalinversuche, auf die ich in der Fortsetzung dieser Arbeit weiter eingehen werde.

Man kann von der Peripherie aus durch Reizung bezw. Lähmung des Sympathicus das Wärmegleichgewicht nach unten bezw. nach oben hin verschieben.

Die Quelle der thierischen Wärme ist die Nahrung, ist der Stoffwechsel. Das Contactthermometer, das regulatorische Princip — für verschiedene Thierspecies verschieden hoch eingestellt — ist das Nervensystem, aller Wahrscheinlichkeit nach das sympathische System.

Die febrile Hyperthermie verläuft nicht einfach auf Grund erhöhter Umsetzungen, sondern nach Maassgabe der Reaction unseres wärmeregulatorischen Princips.

Zusammenfassung.

1. Beim Trypanosomenfieber ist im Fieberanstieg die Wärmebilanz noch positiv, wird aber am dritten Infectionstage bei einer Temperatur von 39° (normal 38°) negativ.
2. Die erhöhte Wärmeproduction auf der Höhe des Fiebers beträgt im Verhältniss zu den Normalwerthen bei beiden Fieberhunden **40** bezw. **42,5** pCt.
3. An demselben Tage wird sowohl die Stickstoff- als auch die Kohlenstoffbilanz negativ. Eiweiss- und Fettstoffwechsel sind also bei der gesteigerten Wärmeproduction betheiligt. Die C-Werthe des Eiweissumsatzes sind stets bei der Berechnung des Fettzerfalles in Abrechnung gebracht worden.
4. Mit dem Einsetzen des Fiebers tritt intensiv vermehrte Harnsäureausscheidung auf.
5. Bei Hunden mit Trypanosomenfieber zeigt sich sofort mit Einsetzen des Fiebers Kohlensäureausschwemmung, daher beim Fieber directe Calorimetrie zur Controle unerlässlich.
6. Wasserretention ist bei beiden Hunden im Fieber nicht nachzuweisen.
7. Chinin wirkt nicht nur beim gesunden Thiere sparend auf den Wärmehaushalt, sondern übt vor Allem während des Fiebers — auf der Höhe des Fiebers — derartigen Einfluss auf den Gesammtumsatz aus, dass sich bei unverändert hoher Temperatur der Stoffwechsel auf normales Niveau wieder einstellt. Die vorher negative Bilanz wird wieder positiv.
8. Der Eiweiss- und der Fettstoffwechsel werden durch Chinin in diesem Sinne günstig beeinflusst.
9. Im Fieber reagirt die stark vermehrte Harnsäureausscheidung auf Chinin garnicht mehr, während beim gesunden Thiere auch der Purinstoffwechsel durch Chinin eingeschränkt wird.



10. Die Chininwirkung im Fieber zeigt, dass der Stoffwechsel, dass die Wärmeproduction unabhängig von der Temperaturcurve verlaufen kann.
11. Beide Hunde hatten während des ganzen Fieberverlaufes die normale Nahrung — quantitativ und qualitativ — vollständig aufgefressen, daher sind die Vergleichswerthe eindeutig.
12. Der Stoffwechselversuch bei dem ersten, 35 kg schweren Hunde ist deshalb besonders einzigartig in der Literatur, weil das Thier durch 2 ganze Monate hindurch bei hohem Fieber wie in den 2 gesunden Monaten der Beobachtung qualitativ und quantitativ dieselbe Nahrung mit einem Male gefressen. Die Versuchsresultate sind deshalb eindeutig in der Fieberperiode als Fieberwerthe zu deuten. Die Obduction ergab auffallenden Fettschwund, das Thier war an Fieber-Kachexie zu Grunde gegangen.
13. Das Pyrometer von Siemens & Halske, das bei meinem Apparatensystem für die directe Calorimetrie zum ersten Male überhaupt verwendet worden ist, hat sich als äusserst brauchbar für solche langdauernden Beobachtungen erwiesen.

VIII.

Aus der II. med. Universitäts-Klinik der Königl. Charité zu Berlin.

Trypanosomen-Wärmestich-Anaphylatoxinfieber beim Kaninchen.

Von

Dr. med. **Rahel Hirsch**,

Assistentin der Klinik.

In seiner Abhandlung „Fieber und Infection" in v. Noorden's Handbuch weist Kraus[1]) darauf hin, dass vorwiegend praktische Gesichtspunkte den „ärztlichen Fieberbegriff" aufrecht zu erhalten vermocht haben. Die Uebereinstimmung der Symptomengruppe, welche den allgemeinen Fieberbegriff rechtfertigt, ist keine derartige, dass dadurch das „Wesen der Einzeldefecte" aufgeklärt wird. Insbesondere betont Kraus, dass der Fiebertypus sowohl von der Specificität der fiebererregenden Substanzen, als auch von den Abwehrkräften des Organismus abhängig ist. „Der Nutzen und Schaden" der febrilen Temperaturerhöhung lässt sich daher auch nicht unter „einen einzigen Gesichtspunkt bringen". Dasselbe gilt für die Stoffwechselvorgänge beim Fieberprocess (Kraus).

Diese Gesichtspunkte sind speciell für die Wärmeproduction, die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung der leitende Gedanke bei den nachfolgenden Untersuchungen gewesen. Für das Infectionsfieber habe ich das Trypanosomenfieber gewählt, daneben die Vorgänge beim Wärmestichfieber und dem durch Anaphylatoxin erzeugten studirt. Als Versuchsthier diente das Kaninchen, speciell mit Rücksicht auf die Wärmestichversuche. Die Wärmeproduction wurde direct bestimmt, ebenso die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung während derselben Zeit festgestellt. Das Calorimeter ist wie bei allen bisherigen Versuchen auf 15,8° eingestellt. Kaninchen liefern eine sehr regelmässige Curve der Wärmeproduction, so dass bei gleichmässiger Fütterung Thiere desselben Körpergewichts geradezu identische Curven aufweisen.

Tabelle I.

Kaninchen, schwarz. Juni 1912. Körpergewicht 2170 g.
(17 Stunden-Versuch.)

In 17 Stunden	78,2	Calorien
pro Stunde	4,6	„
„ Kilogramm und Stunde	2,0	„
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	362,2	„
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde	21,3	„

1) Kraus, Fieber und Infection. v. Noorden's Handbuch.



Kaninchen, schwarz (Tabelle I), lieferte normalerweise bei einem Körpergewicht von 2170 g pro Stunde 4,6 Calorien, pro Kilogramm und Stunde 2 Calorien, pro Quadratmeter Oberfläche und Stunde bezogen 21,3 Calorien. Der Versuch dauerte bei allen Thieren ununterbrochen 17 Stunden lang. Am 4. Tage nach der Injection von 1 ccm Trypanosomenblut, auf 10 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, stieg die Temperatur von 39,5 auf 40,6° an. Bei einem Körpergewicht von 2320 g betrug die Wärmeproduction pro Stunde 8,8 Calorien, pro Kilogramm und Stunde 3,8 Calorien, auf die Oberfläche berechnet pro Quadratmeter und Stunde 38,9 Calorien (Tabelle II).

Tabelle II.

Kaninchen, schwarz. Trypanosomenfieber. 10. Juni 1912.
Temperatur 40,6°. Körpergewicht 2320 g.
(17 Stunden-Versuch.)

In 17 Stunden	149,6	Calorien
pro Stunde	8,8	„
„ Kilogramm und Stunde	3,8	„
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	662,7	„
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde	38,9	„

An einem anderen Normaltag mit 39,5° Temperatur und 2200 g Körpergewicht lieferte dasselbe Thier pro Stunde 4,5 Calorien, pro Kilogramm und Stunde 2 Calorien, pro Quadratmeter Oberfläche und Stunde 20,6 Calorien (Tabelle III).

Tabelle III.

Kaninchen, schwarz. 15. Juni 1912. Normalversuch. Temperatur 39,5°. Körpergewicht 2200 g.
(17 Stunden-Versuch.)

In 17 Stunden	76,5	Calorien
pro Stunde	4,5	„
„ Kilogramm und Stunde	2,0	„
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	351,1	„
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde	20,6	„

An einem weiteren Fiebertage, 40,2° Temperatur, betrug die Wärmeproduction pro Stunde 5,4 Calorien, pro Kilogramm und Stunde 2,4 Calorien, auf die Oberfläche berechnet pro Stunde 24,2 Calorien (Tabelle IV).

Tabelle IV.

Kaninchen, schwarz. Trypanosomenfieber. 11. Juni 1912.
Temperatur 40,2°. Körpergewicht 2270 g.
(17 Stunden-Versuch.)

In 17 Stunden	91,8	Calorien
pro Stunde	5,4	„
„ Kilogramm und Stunde	2,4	„
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	412,6	„
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde	24,2	„

Was nun die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung anbetrifft, so schied das normale Thier in 17 Stunden 50,5 g bezw. 45,1 g Kohlensäure aus, die Sauerstoffaufnahme betrug 54,6 g bezw. 48 g, der respiratorische Quotient 0,86 bezw. 0,78, pro Kilogramm und Stunde 1,13 g bezw. 1,1 g Kohlensäure, pro Kilogramm und Stunde für die Sauerstoffaufnahme 1,4 g bezw. 1,2 g (Tabellen V und VI).



Tabelle V.

Kaninchen, schwarz. Juni 1912. Temperatur 39,5°. Körpergewicht 2200 g.
(Normalversuch.)

Kohlensäureausscheidung in 17 Stunden . . .	50,5 g	26,54 Liter
Sauerstoffaufnahme in 17 Stunden.	54,6 g	30,72 „
Respiratorischer Quotient	0,86	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde.	2,9 g	1561,1 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde.	3,2 g	1807,0 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogr. und Stunde	1,13 g	709,5 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde .	1,4 g	821,3 „

Tabelle VI.

Kaninchen, schwarz. 15. Juni 1912. Temperatur 39,5°. Körpergewicht 2200 g.
(Normalversuch.)

Kohlensäureausscheidung in 17 Stunden . . .	45,1 g	23,68 Liter
Sauerstoffaufnahme in 17 Stunden.	48,0 g	30,25 „
Respiratorischer Quotient	0,78	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde.	2,65 g	1393,0 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde.	2,8 g	1779,4 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogr. und Stunde	1,1 g	633,1 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde .	1,2 g	808.8 „

An den Fiebertagen nun sind die entsprechenden Werthe für die Kohlensäureausscheidung in 17 Stunden 62,22 g bezw. 51 g CO_2, die Sauerstoffaufnahme im Fieber 65,0 g bezw. 53,5 g O_2, der respiratorische Quotient 0,72 bezw. 0,70, pro Kilogramm und Stunde CO_2 1,5 bezw. 1,3, pro Kilogramm und Stunde CO_2 1,65 bezw. 1,4 (Tabellen VII und VIII).

Tabelle VII.

Kaninchen, schwarz. Trypanosomenfieber. 10. Juni 1912. Temperatur 40,6°.
Körpergewicht 2320 g.

Kohlensäureausscheidung in 17 Stunden . . .	62,22 g	32,85 Liter
Sauerstoffaufnahme in 17 Stunden.	65,0 g	46,50 „
Respiratorischer Quotient	0,72	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde.	3,66 g	1932,0 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde	3,8 g	2735,2 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogr. und Stunde	1,5 g	832,7 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde .	1,65 g	1189,2 „

Tabelle VIII.

Kaninchen, schwarz. Trypanosomenfieber. Temperatur 40,2°. Körpergewicht 2270 g.

Kohlensäureausscheidung in 17 Stunden	51,0 g	26,8 Liter
Sauerstoffaufnahme in 17 Stunden	53,5 g	38,2 „
Respiratorischer Quotient	0,70	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde	3,0 g	1576,4 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde	3,1 g	2247,0 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogr. und Stunde .	1,3 g	716,5 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde .	1,4 g	1021,4 „

Ein zweites Kaninchen (braun) zeigte normalerweise bei einem Körpergewicht von 3780 g folgende Werthe:

Tabelle IX.

Kaninchen, braun. 13. December 1912. Normalversuch.
Temperatur 38,3°. Körpergewicht 3780 g.
(17 Stunden-Versuch.)

In 17 Stunden	155,0 Calorien
pro Stunde	9,0 „
„ Kilogramm und Stunde	2,4 „
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	496,0 „
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde .	29,1 „



An einem anderen Normaltage bei 3900 g Körpergewicht (Tabelle X) betrug die Wärmeproduction in 17 Stunden 158 Calorien, pro Stunde 9,3 Calorien, pro Kilogramm und Stunde 2,3 Calorien, auf den Quadratmeter Oberfläche für 17 Stunden berechnet 496,1 Calorien, pro Quadratmeter Oberfläche und Stunde 29,1 Calorien.

Tabelle X.

Kaninchen, braun. 17. December 1912. Normalversuch.
Temperatur 38,3°. Körpergewicht 3900 g.
(17 Stunden-Versuch.)

In 17 Stunden	158,0	Calorien
pro Stunde	9,3	„
„ Kilogramm und Stunde	2,3	„
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	495,1	„
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde	29,1	„

Dasselbe Thier hatte bei 40,7° Körpertemperatur im Trypanosomenfieber bei 3570 g Körpergewicht eine Wärmeproduction von 180 Calorien in 17 Stunden, pro Stunde 10,5 Calorien und pro Kilogramm und Stunde 3 Calorien. Pro Quadratmeter Oberfläche beträgt das in 17 Stunden 598,3 Calorien, pro Quadratmeter Oberfläche und Stunde 35,1 Calorien.

Tabelle XI.

Kaninchen, braun. 4. Januar 1913. Trypanosomenfieber. Temperatur 40,7°.
Körpergewicht 3570 g.

In 17 Stunden	180	Calorien
pro Stunde	10,5	„
„ Kilogramm und Stunde	3	„
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	598,3	„
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde	35,1	„

Die Kohlensäurewerthe für die beiden Normaltage betrugen für 17 Stunden je 59,5 g bezw. 61,2 g, die Sauerstoffaufnahme je 62,0 g bezw. 64,2 g. Der respiratorische Quotient 0,7 an beiden Tagen. Pro Kilogramm und Stunde die Kohlensäureausscheidung 0,9 und 0,9 g, die Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde 0,97 und 0,94 g.

Tabelle XII.

Kaninchen, braun. 13. December 1912. Temperatur 38,3°. Körpergewicht 3780 g.
(Normalversuch.)

Kohlensäureausscheidung in 17 Stunden	59,5 g	31,31 Liter
Sauerstoffaufnahme in 17 Stunden	62,0 g	44,20 „
Respiratorischer Quotient	0,7	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde	3,5 g	1841,7 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde	3,6 g	2600,0 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogr. und Stunde	0,9 g	497,7 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde	0,97 g	702,7 „

Tabelle XIII.

Kaninchen, braun. 17. December 1912. Temperatur 38,3°. Körpergewicht 3900 g.
(Normalversuch.)

Kohlensäureausscheidung in 17 Stunden	61,2 g	32,456 Liter
Sauerstoffaufnahme in 17 Stunden	64,2 g	45,80 „
Respiratorischer Quotient	0,71	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde	3,6 g	1909,0 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde	3,7 g	2694,1 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogr. und Stunde	0,9 g	489,4 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde	0,94 g	690,7 „



Während des Fiebers nun wurde in 17 Stunden ausgeschieden 85 g bei einer Sauerstoffaufnahme von 88 g. Der respiratorische Quotient 0,7, pro Kilogramm und Stunde berechnet ergiebt sich für die Kohlensäureausscheidung 1,4 g und für die Sauerstoffaufnahme 1,4 g.

Tabelle XIV.

Kaninchen, braun. 4. Januar 1913. Körpergewicht 3570 g.
Trypanosomenfieber. Temperatur 40,7°.

Kohlensäureausscheidung in 17 Stunden . . .	85,0 g	44,74 Liter
Sauerstoffaufnahme in 17 Stunden	88,08 g	62,85 „
Respiratorischer Quotient	0,7	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde	5,0 g	2631,7 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde	5,1 g	3697,0 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogr. und Stunde	1,4 g	751,9 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde .	1,4 g	1056,2 „

Wir sehen bei beiden Thieren eine deutliche Steigerung der Wärmeproduction im Fieberstadium. Beim Kaninchen (schwarz) bei der Erhöhung der Körpertemperatur von 39,5 auf 40,6° betrug diese Mehrproduction gegen die Norm 48 pCt., bei geringgradigerem Fieber (40,2°) 14,3 pCt. Bei dem zweiten Thiere betrug die Mehrproduction 13,4 pCt.

Das Kaninchen reagirt also im Trypanosomenfieber im ersten Fieberanstieg sowohl wie im Verlaufe des Fiebers mit erhöhter Wärmeproduction wie der Hund.

Was die Wasserdunstung während des Fiebers anbetrifft, so ist das Verhältniss zu der Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung dasselbe wie an den fieberfreien Tagen. Die vermehrte Wasserausscheidung entspricht der vermehrten Wärmeproduction.

Anaphylatoxinfieber (Normalversuche).

Das Kaninchen (gelb) von 3050 g Körpergewicht und normaler Temperatur von 38,3° und 38,5° hatte in 17 Stunden eine Wärmeproduction von:

	am 7. Nov. 1912	28. Nov. 1912
	168 Calorien	170 Calorien
pro Stunde	9,8 „	10 „
pro Kilogramm und Stunde	3,2 „	3,2 „
pro qm Oberfläche in 17 Stunden . .	620,2 „	618,5 „
pro qm Oberfläche und Stunde . . .	36,4 „	36,5 „

Tabelle XV.

Kaninchen, gelb. Körpergewicht 3050 g. 28. November 1912. Temperatur 38,3°.

In 17 Stunden	168 Calorien
pro Stunde	9,8 „
„ Kilogramm und Stunde	3,26 „
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	620,2 „
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde .	36,4 „

Tabelle XVI.

Kaninchen, gelb. Körpergewicht 3117 g. 7. November 1912. Temp. normal 38,5°.

In 17 Stunden	170 Calorien
pro Stunde	10 „
„ Kilogramm und Stunde	3,2 „
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	618,5 „
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde .	36,5 „

Im Anaphylatoxinfieber bei Körpertemperatur von:

	40,7°	40,3°
In 17 Stunden	139,8 Calorien	136,0 Calorien
pro Stunde	8,2 „	8,0 „
pro Kilogramm und Stunde	2,7 „	2,6 „
pro qm Oberfläche in 17 Stunden	515,2 „	507,5 „
pro qm Oberfläche und Stunde	30,0 „	29,8 „

Tabelle XVII.

Kaninchen, gelb. Körpergewicht 3060 g. Temperatur 40,7°.
(Anaphylatoxinversuch.)

In 17 Stunden	139,8 Calorien
pro Stunde	8,2 „
„ Kilogramm und Stunde	2,7 „
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	515,2 „
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde	30,0 „

Tabelle XVIII.

Kaninchen, gelb. Körpergewicht 3000 g. Temperatur 40,3°.
(Anaphylatoxinversuch.)

In 17 Stunden	136,0 Calorien
pro Stunde	8,0 „
„ Kilogramm und Stunde	2,6 „
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	507,5 „
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde	29,8 „

Also entschieden in beiden Versuchen eine ganz manifeste Einschränkung der Wärmeproduction: normal pro Kilogramm und Stunde 3,2 Cal., im Anaphylatoxinfieber bei 40,7° 2,7 Cal., bei 40,3° 2,6 Cal. Pro Quadratmeter Oberfläche und Stunde: normal 36,4 Cal. bezw. 36,5 Cal., bei 40,7° 30 Cal., bei 40,3° 29,8 Cal.

Diese herabgesetzte Wärmeproduction äussert sich auch in der Kohlensäureausscheidung. Normaler Weise schied das Thier pro Kilogramm und Stunde aus: 1,7 bezw. 1,6 g Kohlensäure bei 1,7 bezw. 1,6 g Sauerstoffaufnahme, bei 40,3° 1,1 g Kohlensäure und 1,2 g Sauerstoffaufnahme, bei 40,7° nur Spuren von Kohlensäure und 1,2 g Sauerstoffaufnahme.

Tabelle XIX.

Kaninchen, gelb. 28. November 1912. Körpergewicht 3050 g. Temperatur 38,3°.

Kohlensäureausscheidung in 17 Stunden	87,54 g	46,0 Liter
Sauerstoffaufnahme in 17 Stunden	90,57 g	64,2 „
Respiratorischer Quotient	0,7	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde	5,10 g	2700,0 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde	5,30 g	3776,0 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogr. und Stunde	1,70 g	900,0 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde	1,70 g	1258,6 „

Tabelle XX.

Kaninchen, gelb. 7. November 1912. Körpergewicht 3117 g. Temperatur 38,5°.

Kohlensäureausscheidung in 17 Stunden	86,0 g	45,26 Liter
Sauerstoffaufnahme in 17 Stunden	90,0 g	64,25 „
Respiratorischer Quotient	0,7	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde	5,0 g	2662,3 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde	5,2 g	3779,4 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogr. und Stunde	1,6 g	858,8 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde	1,6 g	1219,1 „



Tabelle XXI.

Kaninchen, gelb. Körpergewicht 3000 g. Temperatur 40,3°.
(Anaphylatoxinversuch.)

Kohlensäureausscheidung in 17 Stunden . . .	59,0 g	31,62 Liter
Sauerstoffaufnahme in 17 Stunden	64,0 g	45,05 „
Respiratorischer Quotient	0,7	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde	3,4 g	1860,0 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde	3,7 g	2650,0 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogr. und Stunde	1,1 g	620,0 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde .	1,2 g	883,3 „

Tabelle XXII.

Kaninchen, gelb. Körpergewicht 3060 g. Temperatur 40,7°.
(Anaphylatoxinversuch.)

Kohlensäureausscheidung in 17 Stunden: Nur Spuren von Kohlensäureausscheidung, nicht titrirbar.

Sauerstoffaufnahme in 17 Stunden	62,4 g
pro Stunde	3,6 g
pro Kilogramm und Stunde	1,2 g

Besonders in dem ersten Falle bei 40,7° Temperatur war die verminderte Kohlensäureausscheidung eclatant. Die Barytlauge war nur eben getrübt, so dass nicht messbare Mengen von Kohlensäure ausgeschieden worden waren. An der Wärmecurve war diese Einschränkung auch sofort deutlich zu beobachten.

Zusammen mit Herrn Dr. Leschke werde ich beim Hunde diese Versuche fortsetzen, um besonderes Augenmerk dem Eiweissstoffwechsel zu widmen. Erst dann nach eingehenderen Beobachtungen beim Hunde und weiteren Studien beim Kaninchen wird man ein abschliessendes Urtheil zu fällen berechtigt sein.

Wärmestichfieber.

Ueber den Gaswechsel vor und nach dem Wärmestich beim Kaninchen liegen Untersuchungen von Aronsohn und Sachs[1]) aus dem Zuntz'schen Laboratorium vor. Danach ist, sobald die Körpertemperatur durch den Wärmestich erhöht ist, die Sauerstoffaufnahme und die Kohlensäureabgabe erhöht.

Durch directe Calorimetrie fanden Richet[2]) und Richter[3]) mit Hülfe von Methoden, die allerdings modernen Anforderungen nicht entsprechen, nach dem Wärmestich erhöhte Wärmeproduction.

Von Gottlieb[4]) liegen auch Versuche mit directer Calorimetrie mit dem ersten Rubner'schen Calorimeter vor. Dabei wurde die Wasserverdampfung nicht berücksichtigt und die Versuche dauerten nur kurze Zeit. „Die Wärmeabgabe ist danach beträchtlich herabgesetzt, im weiteren Verlaufe aber auch die Production gesteigert."

Schultze[5]) hat dann auf Krehl's Anregung mit dem Rubner'schen Calorimeter den Wärmehaushalt des Kaninchens nach dem Wärmestich

1) Aronsohn und Sachs, Pflüger's Arch. Bd. 37. S. 277.
2) Richet, Arch. de physiol. 1885. p. 464.
3) Richter, Virchow's Arch. Bd. 133. S. 138.
4) Gottlieb, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 28. S. 177.
5) Schultze, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 43. S. 193.



eingehend untersucht und fand, dass „der erfolgreiche Wärmestich zu einer starken Erhöhung der Wärmeproduction führt“.

Zwischen dem „Fieber“ und den „Folgen des Wärmestiches“ bestehen nach Schultze insofern Unterschiede, als bei ersterem „eine weitgehende Unabhängigkeit zwischen Höhe der Temperatur und Intensität der Wärmeproduction“ besteht. Bei dem Wärmestich „ist im Vergleich zu der erreichten Temperatur die Steigerung der Wärmebildung wesentlich grösser als in der Regel bei den Fiebern des Kaninchens“.

Eigene Wärmestichversuche mit directer Calorimetrie.

Den Wärmestich der folgenden Versuche hat Herr Prof. Lewandowski in dankenswerther Weise ausgeführt.

Kaninchen weiss.

Die normale Temperatur dieses Thieres von 2900 g Körpergewicht betrug 38,3°.

	Die normale Wärmeproduction 38,3°	Wärmestichfieber 41,1°
In 17 Stunden	141,0 Calorien	156,1 Calorien
pro Stunde	8,3 „	9,1 „
pro Kilogramm und Stunde	2,8 „	3,5 „
pro Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	538,3 „	632,9 „
pro Quadratmeter Oberfläche u. Stunde	31,6 „	37,2 „

Tabelle XXIII.

Kaninchen, weiss. 18. November 1912. Temperatur 38,3°. Körpergewicht: 2900 g. (Normalversuch.)

In 17 Stunden	141	Calorien
pro Stunde	8,3	„
„ Kilogramm und Stunde	2,8	„
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	538,3	„
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde	31,6	„

Tabelle XXIV.

Kaninchen, weiss. Wärmestich. 16. November 1912. Temperatur 41,1°. Körpergewicht: 2650 g.

In 17 Stunden	156,1	Calorien
pro Stunde	9,1	„
„ Kilogramm und Stunde	3,5	„
„ Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	632,9	„
„ Quadratmeter Oberfläche und Stunde	37,2	„

Bei einem weiteren Wärmestichversuch, der an Kaninchen gelb ausgeführt worden ist, ergaben sich folgende Werthe:

	Die normale Wärmeproduction 39,5°	Wärmestichfieber 40,3°
In 17 Stunden	170,0 Calorien	180,0 Calorien
pro Kilogramm und Stunde	3,2 „	3,3 „
pro Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	618,5 „	649,0 „
pro Quadratmeter Oberfläche u. Stunde	36,5 „	38,7 „



Tabelle XXV.

Kaninchen, gelb. Körpergewicht 3160 g. Temperatur 40,3°.
Wärmestich (17 Stunden-Versuch).

In 17 Stunden	180,16	Calorien
pro Stunde	10,5	„
pro Kilogramm und Stunde	3,3	„
pro Quadratmeter Oberfläche in 17 Stunden	649,0	„
pro Quadratmeter Oberfläche und Stunde	38,7	„

Tabelle XXVI.

Kaninchen, gelb. Körpergewicht 3160 g. Temperatur 40,3°. Wärmestich.

In 17 Stunden Kohlensäureausscheidung	88,9 g	46,78 Liter
In 17 Stunden Sauerstoffaufnahme	84,0 g	60,0 „
Respiratorischer Quotient	0,77	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde	5,2 g	2740,0 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde	4,9 g	3529,2 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogr. und Stunde	1,6 g	787,0 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde	1,5 g	1138,0 „

In beiden Fällen eine Steigerung der Wärmeproduction durch Wärmestichfieber, im ersten Falle bei 41,1° um 17,6 pCt., im zweiten Falle bei 40,3° um 4,9 pCt. Wenn ich zum Vergleich die erhöhte Wärmeproduction beim Trypanosomenfieber heranziehe, so war bei einer Temperatur von 40,6° eine Mehrproduction von 48 pCt., bei 40,2° eine solche von 14,3 pCt. zu beobachten.

Für das Trypanosomenfieber trifft also das nicht zu, was Schultze (l. c.) für die anderen Fiebererkrankungen im Vergleich zum Wärmestichfieber angeführt hat. Die vermehrte Wärmeproduction ist beim Trypanosomenfieber weit grösser bei niedrigerer Temperatur als beim Wärmestichfieber mit höherer Temperatur.

Bei Kaninchen gelb habe ich die drei verschiedenen Fieberformen nebeneinander beobachtet, in solchen Zeitabständen, dass keine Beeinflussung der krankhaften Zustände untereinander möglich war.

	Normalversuch 38,5°	Anaphylatoxinfieber 40,3°	Trypanosomenfieber 40,3°	Wärmestichfieber 40,3°
In 17 Stunden	170,0 Cal.	136,0 Cal.	198,0 Cal.	180,0 Cal.
pro Kilogramm und Stunde	3,2 „	2,6 „	3,7 „	3,3 „
pro qm Oberfläche in 17 Std.	618,5 „	507,5 „	722,9 „	649,0 „
pro qm Oberfläche u. Std.	36,5 „	29,8 „	42,52 „	38,7 „

Dass bei genau derselben Temperatursteigerung die Wärmeproduction bei den verschiedenen Fieberformen verschieden intensiv abläuft, geht daraus ohne Weiteres hervor. Die Temperatur des Calorimeters, die Luftventilation, war bei allen Versuchen dieselbe, so dass die Verschiebung der Wärmeproduction nicht auf derartige äussere Versuchsbedingungen bezogen werden kann. Die normale Wärmecurve war bei diesem Thiere, wie auch bei den anderen stets dieselbe unter den gleichen Ernährungsbedingungen.

Was die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung anbetrifft, so war dieselbe bei Kaninchen weiss ebenfalls gegen die Norm gesteigert.



Bei Kaninchen weiss:

Normal	bei 38,3° pro kg und Stunde	CO_2-Ausscheidung	1,1 g,
Wärmestich	„ 41,1° „ „ „ „	„	1,66 g,
Normal	„ 38,3° „ „ „ „	O_2-Aufnahme	1,8 g,
Wärmestich	„ 41,1° „ „ „ „	„	2,2 g.

Bei Kaninchen gelb:

Normal	bei 38,3° pro kg und Stunde	CO_2-Ausscheidung	1,7 g,
„	„ 40,3° „ „ „ „	„	1,6 g,
„	„ 38,3° „ „ „ „	O_2-Aufnahme	1,7 g,
„	„ 40,3° „ „ „ „	„	1,5 g.

Tabelle XXVII.

Kaninchen, weiss. 18. November 1912. Normale Temperatur 38,3°.
Körpergewicht: 2900 g.
(Normalversuch.)

In 17 Stunden Kohlensäureausscheidung . . .	60,3 g	30,51 Liter
„ 17 „ Sauerstoffaufnahme	61,60 g	43,40 „
Respiratorischer Quotient	0,70	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde	3,5 g	1794,7 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde	5,3 g	2553,0 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogramm u. Stunde	1,1 g	618,8 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde .	1,8 g	880,0 „

Tabelle XXVIII.

Kaninchen, weiss. Wärmestich. Temperatur 41,1°. Körpergewicht: 2650 g.

In 17 Stunden Kohlensäureausscheidung	75,4 g	39,6 Liter
„ 17 „ Sauerstoffaufnahme	100,0 g	52,2 „
Respiratorischer Quotient	0,76	
Kohlensäureausscheidung pro Stunde	4,4 g	2329,4 ccm
Sauerstoffaufnahme pro Stunde	5,8 g	3070,0 „
Kohlensäureausscheidung pro Kilogramm u. Stunde	1,66 g	895,9 „
Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm und Stunde .	2,2 g	1180,0 „

Zusammenfassung.

1. Infectionsfieber, wie das durch Trypanosomen verursachte, ruft auch beim Kaninchen erhöhte Wärmeproduction hervor.
2. Der Wärmestich bedingt ebenfalls Steigerung der Wärmeproduction, die aber weit geringer ist als die beim Trypanosomenfieber beobachtete.
3. Beim Anaphylatoxinfieber kann bei selbst hoher Temperatur die Wärmeproduction beim Kaninchen weit unter die Norm sinken.

IX.

Aus der II. med. Universitätsklinik der Königl. Charité zu Berlin.

Adrenalin und Wärmehaushalt.

Von

Dr. med. **Rahel Hirsch,**

Assistentin der Klinik.

Auf dem Congress für innere Medicin in Wiesbaden 1911 habe ich über Versuche berichtet, die den Einfluss des Adrenalins auf den Wärmehaushalt zum Gegenstand hatten. Ich hatte mittheilen können, dass, wenn man Adrenalin von bestimmten Drüsen aus einwirken lässt, die Temperatur des Thieres allmählich sinkt, in manchen Fällen bis unter **30°**, dass die meisten Thiere im Laufe von 2×24 Stunden ihre normale Körpertemperatur wieder erlangen, während andere, speciell Hunde, bei der Wirkung vom Pankreas aus im Verlaufe von 24 Stunden zu Grunde gehen. Zu den Drüsen, von welchen aus die Injectionen besonders eclatant wirksam sind, gehören die Nebennieren, das Pankreas, die Leber; in zweiter Linie stehen die Schilddrüse, die Nieren. Nach subcutaner oder intravenöser Injection tritt die Temperaturerniedrigung nicht auf, wie ich nach oft wiederholten Untersuchungen festgestellt habe. In der Literatur liegen nämlich einander widersprechende Ansichten über die Temperaturverhältnisse nach intravenöser Adrenalininjection vor.

Ich habe verschieden grosse Dosen intravenös injicirt, aber weder bei kleiner noch grösster letaler Dosis nennenswerthe Temperaturbeeinflussung feststellen können. Auf die intraperitoneale Injection und die Temperatur werde ich später zurückkommen.

I. Adrenalin und Wärmeregulation.

Injicirt man 1 ccm Adrenalin in die Nebennieren, das Pankreas oder die Leber, so tritt im Verlaufe von 4—6 Stunden ein Temperatursturz ein, der sich bis auf **30°** und darunter erstrecken kann. Nach den Injectionen in die Nebenniere bleibt das Thier fast stets am Leben, so dass man an derselben Nebenniere das Experiment wiederholen kann. Geht die Temperatur bis unter 30° herab, so gehen die Thiere meist innerhalb der nächsten 24 Stunden zu Grunde.

Während also, wie nochmals betont sei, die Injection von 1 ccm Adrenalin in die Nebenniere von fast allen Thieren gut überstanden wird, haben diejenigen, bei welchen ich in das Pankreas oder in die Leber



injicirt habe, den Eingriff zumeist nicht über 24 Stunden überlebt. Da bei directer Injection in das Leberparenchym starke Blutung auftritt, so habe ich in die Pfortader unmittelbar vor ihrem Eintritt in die Leber injicirt.

1. Schilddrüse und Adrenalinhypothermie.

Bei der Injection in die Schilddrüse habe ich eine beträchtliche Temperaturerniedrigung nur bei dem zuerst derart behandelten Hund beobachtet, dem ich, wie die Tabelle I zeigt, in die rechte vergrösserte Schilddrüse am 7. 11. 1908 5 mg salzsaures Suprarenin, das ich der Höchster Fabrik verdanke, injicirt hatte. Der Hund, dessen normale Temperatur 38,3° betrug, zeigte bald nach der Injection **34,5°**, nach 2 Stunden war die Temperatur noch dieselbe **34,5°**. 6 Stunden nach der Injection **36,5°**.

Tabelle I.

Hund. Körpergewicht: 8900 g. Versuche im November 1908.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
23. 10. 08	Normal 38,3	200 durchschnittl.	—	—	Vom 23. 10. 08 in Beobachtung.
7. 11. 08	Gleich nach der Injection 34,5. 1 Uhr 30 Min.: 34,5. 4 Uhr: 36,5.	180	1,2	2,16	Am 7. 11. 08, 11½ Uhr, 5 mg salzsaures Suprarenin (Höchst) in 1 ccm phys. NaCl gelöst in die rechte vergrösserte Schilddrüse. Nahrung wird nur allmählich im Laufe des Tages aufgefressen.
8. 11. 08	9 Uhr: 37,7 6 Uhr: 37,5.	165	Spuren	—	—
9. 11. 08	9 Uhr: 37,8 6 Uhr: 37,5.	140	Spuren	—	Nahrungsaufnahme seit der Injection verschlechtert, das Thier liegt apathisch im Käfig.
10.—13.11.08	Dauernd 37,3 37,5.	—	Spuren	—	Am 13. 11. 08 todt. Körpergewicht 6800 g.

Beide Schilddrüsen sehr vergrössert, makroskopisch sonst ohne Besonderheiten.

Sehr bemerkenswerth ist nun, dass von dem Tage, der Stunde der Injection an die Temperatur dauernd erniedrigt blieb und nie wieder über **37,5°** anstieg (normal 38,3). Die Nahrungsaufnahme war seitdem verschlechtert, das Thier lag apathisch im Käfig, während es bis zur Injectionsstunde sehr lebhaft gewesen war. Das Thier starb eine Woche nach der Injection.

Nach dem ganzen Verhalten der Temperaturerniedrigung, dem veränderten apathischen Wesen des Thieres, hatte ich vermuthet, dass durch das Adrenalin die Schilddrüse des Thieres zerstört worden sei und sich so vielleicht ein myxödemähnlicher Zustand entwickelt habe. Die Obduction ergab aber, davon abgesehen, dass beide Schilddrüsen vergrössert waren, was man relativ häufig bei Hunden findet, nichts Pathologisches, was auf die Injection hätte bezogen werden können.



Einem zweiten Hund von 12000 g Körpergewicht habe ich im Februar 1909 je 1 ccm Adrenalin in beide Schilddrüsen injicirt. Dieses Präparat wie alle zumeist späterhin angewandten verdanke ich Parke & Davies.

Die Temperatur sank nach 2 Stunden um **1,6°** und war nach 6 Stunden wieder normal (Tabelle II).

Tabelle II.

Hund. Körpergewicht: 12000 g. Versuche im Februar 1909.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
22. 2. 09	Normal 38,8. Nach 2 Std.: **37,2**. Nach 6 Std.: 38,8.	—	—	—	1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in beide Schilddrüsen.
23. 2. 09	38,8.	350	—	—	—

Ein dritter Hund von 7000 g Körpergewicht (Tabelle III) erhielt am 10. 5. 1909, abends 6 Uhr, 1,5 mg salzsaures Suprarenin (Höchst) in die rechte Schilddrüse. Die normale Temperatur hatte 38,3° betragen. Am nächsten Morgen, am 11. 5. 09, betrug die Temperatur **40,1°** um 8 Uhr und um 6 Uhr Abends **40,2°**, am nächsten 39,3° und erst am 13. 5. 09 wieder 38,3°.

Tabelle III.

Hund. Körpergewicht 7 kg. Versuche von April bis Juni 1909.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
	Normal 38,3.	—	—	—	—
27. 4. 09	38,3	—	—	—	Am 27. 4. 09 5 mg salzsaures Adrenalin (Höchst) gelöst in 1 ccm phys. Kochsalzlösung in die rechte Schilddrüse.
28. 4. 09	38,3	300	0,6	1,8	
29. 4. 09	38,3	250	—	—	
30. 4. 09	39,3	225	—	—	
1. 5. 09	39,3	240	—	—	
2. 5. 09	40,0	235	—	—	
3. 5. 09	38,3 Von da ab normal.	225	—	—	
11. 5. 09	40,1 um 8 Uhr Morgens. 40,2 um 12 Uhr Mittags. 40,2 um 6 Uhr Nachmittags.	220	1,2	2,64	Am 10. 5. 09, 6 Uhr Abds., 1,5 mg salzsaures Adrenalin (Höchst) in die rechte Schilddrüse, die normal aussieht.
12. 5. 09	39,3	—	—	—	Nicht gefressen.
13. 5. 09	38,3	—	—	—	Von da ab dauernd 38,3°.

Einem jungen, 4 Monate alten Hund von 2500 g Körpergewicht injicirte ich am 25. November 1910 je 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in beide Schilddrüsen. Eine halbe Stunde später war die normale Temperatur von 39,5° auf 37,5° gesunken, und blieb den ganzen Tag über auf 37,5° stehen. Am 26. 11. 10 war die Temperatur wiederum auf

39,5 ° vorübergehend angestiegen, am 29. 11. 10 und 30. 11. 10 waren wiederum nur 37,5 ° bzw. 37,0 ° zu constatiren. Am 30. 11. 10 starb das Thier (Tabelle IV).

Tabelle IV.

Hund, 4 Monate alt. Körpergewicht: 2500 g. Versuch im November 1910.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
25. 11. 10	Normal 39,5.	—	—	—	In beide Schilddrüsen je 1 ccm Adrenalin um 11 Uhr.
	11 Uhr 30 Min.: 37,5	160	1	1,6	
	2 Uhr: 37,1				
	4 Uhr: 37,5				
	6 Uhr: 37,7				
26. 11. 10	8 Uhr Morgens: 39,5	150	Spuren	—	
29. 11. 10	37,5				
30. 11. 10 Exitus.	37,0				

Bei einem anderen 4 Monate alten Hund (Tabelle V) blieb die Temperatur durch dieselbe Dosis Adrenalin (Parke & Davies), in beide Schilddrüsen injicirt, unbeeinflusst.

Tabelle V.

Hund, 4 Monate alt. Körpergewicht: 3000 g. Versuch im December 1910.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
1. 12. 10	Normal 39,0				Je 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die Schilddrüsen.
	39,3				
	dauernd 39,1				
	39,0				
	39,3	160	1	1,6	

Ich habe dann andere Stoffe, wie zunächst Lugol'sche Lösung 2 ccm in jede Schilddrüse, Pituitrin, Thyreoidin, Pilocarpin injicirt, ohne dadurch eine Temperaturveränderung zu erzielen. So war bei einem 12000 g schweren Hund die Injection der Lugol'schen Lösung — je 2 ccm in beide Schilddrüsen — ohne jedweden Effect (Tabelle VI).

Tabelle VI.

Hund. Körpergewicht: 12 kg.

Am 3. 6. 1909. 12 Uhr: In beide Schilddrüsen je 2 ccm Lugol'scher Lösung. Normal in jeder Beziehung.

Dasselbe Thier.

Am 22. 2. 1910: Temperatur durch 0,05 Morphium nicht verändert, 38,8 ° vorher und nachher. Adrenalin (Parke & Davies) je 1 ccm in beide Schilddrüsen. Temperatur vorher 38,8°, nach 2 Std. 37,2°, um 5 Uhr 38,8°.

Am 23. 2.: 38,8°, 350 ccm Urinmenge. Auch nicht spurweise Glukosurte.

Am 24. 2.: 250 ccm Urinmenge. Keine Reduction.

Also auch bei diesem 12 kg schweren Thiere (Tabelle VI) ist eine Temperaturerniedrigung von 1,6° durch Adrenalininjection in die Schilddrüse zu constatiren.

Diese Versuche zeigen also, dass das Wärmegleichgewicht von der Schilddrüse aus durch Adrenalin gestört werden kann. Zumeist tritt ein mehr oder weniger stark ausgeprägter Temperatursturz ein, in einem Falle nur Temperaturerhöhung (Tabelle III). In manchen Fällen blieb die Temperatur Tage lang bis zum Exitus so geschädigt, dass sich die normale Curve nicht wieder einstellte. Pathologisch-anatomisch war die Schilddrüse durch die Injection nicht verändert.

2. Adrenalinwirkung vom Pankreas aus.

Ein Hund von 7000 g Körpergewicht reagirte am 19. 5. 1909 auf 5 mg linksdrehendes Suprarenin (Höchst) ins Pankreas injicirt mit einem Temperatursturz von **3,5°**. Normal **39,0°**, eine halbe Stunde nach der Injection **35,4°**, nach 2 Stunden **35,4°**, nach 6 Stunden **36,0°**, die nächstfolgenden Tage 38,3°. Am 25. und 26. 5. wieder normale Temperatur von 39,0° bis 39,3°. Erst allmählich erholte sich das Thier wieder. Am 3. 6. 09 sank auf 5 mg salzsaures Suprarenin (Höchst) hin, in das Pankreas injicirt, bei demselben Thiere nach 2 Stunden die Temperatur bis auf **35,9°**, nach weiteren 6 Stunden bis auf **35,4°**, am folgenden Tage betrug die Temperatur **37,5°**. Das Thier starb am Tage darauf. (Tabelle VII.)

Tabelle VII.

Hund. Körpergewicht: 7000 g.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
19. 5. 09	10 Uhr: 35,4 12 Uhr: 35,4 6 Uhr: 36,0	—	—	—	Um 9½ Uhr 5 mg linksdrehendes Suprarenin in das Pankreas.
20. 5. 09	38,3	200	3,5	7,0	
20.-25. 09	38,3				
25. 5. 09	39	—	—	—	Um 9 Uhr 2,5 mg salzsaures Suprarenin (Höchst) in das Pankreas.
26. 5. 09	39	150	2,4	3,6	
27. 5. 09	39,3	—	—	—	Frisst nicht, erholt sich erst allmählich wieder.
27. 5. 09 – 3. 6. 09	39,3				
3. 6. 09	12 Uhr: 35,9 6 Uhr: 35,4	—	—	—	Um 10 Uhr 5 mg salzsaures Suprarenin (Höchst) in das Pankreas.
4. 6. 09	37,5	100	7,8	7,8	Exitus.

Ein Hund von 4 kg Körpergewicht erhält im März 1911 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in das Pankreas. Normale Temperatur **38,2°**. 2 Stunden nach der Injection **36,0°**, 4 Stunden nach der Injection **37,1°**, am Tage nach der Injection **37,2°**. Das Thier stirbt im Verlaufe dieses Tages (Tabelle VIII).



Tabelle VIII.

Hund. Körpergewicht: 4 kg. Versuch im März 1911.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
23. 3. 11	Normal 38,2. 12 Uhr: 36,0 4 Uhr: 37,1	150	1,2	—	Um 10 Uhr Vormittags 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) ins Pankreas.
24. 3. 11	9 Uhr: 37,2 12 Uhr:				Exitus.

Kaninchen von 2000 g Körpergewicht reagirt auf 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) mit Temperaturabfall von 39,2 ° auf 34,0 ° im Verlaufe einer Stunde am 8. 7. 1909. Zwei Stunden später 36 °. Am folgenden Tag 38,3 ° (Tabelle IX).

Tabelle IX.

Kaninchen. Körpergewicht: 2000 g.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
8. 7. 09	12 Uhr (eine Stunde nach d. Inject.): 34 1 Uhr: 36.	In den ersten entleerten 25 ccm	2,5	—	Um 11 Uhr 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) ins Pankreas.
9. 7. 09	38,3	50	1	—	

Ein Kaninchen von 1000 g Körpergewicht zeigt auf 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies), ins Pankreas am 8. 9. 1909 injicirt, ähnliche Verschiebung des Wärmehaushaltes (Tabelle X). Normale Temperatur 38,3 °, eine halbe Stunde nach der Injection 34,0 °, 1 Stunde später 36,0 °, 6 Stunden später 37,5 °.

Tabelle X.

Kaninchen. Körpergewicht: 1000 g. Versuch im September 1909.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
8. 9. 09	Normal 38,3 11 Uhr 30 Min.: 34,0 12 Uhr: 36,0 6 Uhr: 37,5	In den ersten entleerten 25 ccm	2,5	—	Um 11 Uhr 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) ins Pankreas.
9. 9. 09	38,3	50	1,0	—	

Ein Kaninchen, bei dem, wie bei den anderen, die Injection von Adrenalin in die Speicheldrüse ohne Effect mit Bezug auf die Temperatur gewesen war, zeigte auf 1 mg salzsaures Suprarenin, in das Pankreas injicirt, einen Temperaturabfall von 39,3 ° auf 35,6 ° in einer Stunde, nach 8 Stunden auf 34,6 °. In der Nacht erfolgte der Exitus (Tabelle XI).

Tabelle XI.

Kaninchen. Körpergewicht: 1 kg.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
10. 1. 09.	39,3	60	1,9	—	Normale Temperatur 39,3°. Am 10. 1. 09 1 mg salzsaures Suprarenin synth. (Höchst) in die rechte Speicheldrüse.
11. 1. 09.	39,3	60	2,4	—	Dauernd normale Temp. 39,3.
17. 1.	10 Uhr: 35,6 Abends 34,6	—	—	—	Um 9 Uhr 1 mg salzsaures Suprarenin in das Pankreas. Nachts: Exitus.

Denselben Effect hatte die Wirkung von 1 mg salzsaurem synthetischem Suprarenin (Höchst) bei einem anderen Kaninchen von 2000 g Körpergewicht. Von **39,3 °** auf **34,5 °** im Verlaufe von 8 Stunden (Tabelle XII).

Tabelle XII.

Kaninchen. Körpergewicht: 2000 g.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen
4. 5. 09	1 Stunde nach Injection: 36 Abends: 34,5	Aus der Blase 20	6	—	1 mg salzsaures synth. Suprarenin (Höchst) in d. Pankreas. Nachts todt.

3. Adrenalinwirkung nach Injection in die Leber.

Ein 2000 g schweres Kaninchen, bei dem sich die Adrenalinwirkung von 1 ccm Adrenalin in das Pankreas ebenso wie bei den vorher citirten Fällen erwiesen (von 38,3 ° auf 34 °), und das diesen Eingriff sehr gut überstanden hatte, erhielt 3 Monate später, am 23. 9. 1909, 1 ccm Adrenalin in die Leber, die darauf hin stark blutete. Die Temperatur sank von **38,3 °** nach einer Stunde auf **34,3 °** ab, nach 9 Stunden stieg die Temperatur auf 35 °, am folgenden Tage war sie wiederum normal. 3 Tage später erfolgte der Exitus (Tabelle XIII).

Tabelle XIII.

Kaninchen: Körpergewicht 2 kg. Versuche vom Juni bis September 1909.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
	Normal 38,3 38,5	—	—	—	—
8. 7. 09	Eine Stunde nach der Injection um 12 Uhr: 34, um 1 Uhr: 36	In den ersten entleerten 25 ccm	2,5	—	Um 11 Uhr: 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in das Pankreas.
9. 7. 09	38,3	50	1,0	—	

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
23. 9. 09	15 Min. nach der Injection: 36,8. 1 Stunde danach: 34,3. Nachmittags 6 Uhr: 35.	—	—	—	Um 9 Uhr: 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die Leber, blutet stark.
24. 9. 09	38,3	—	—	—	Bis zum 25. 9. 09 hat das Thier keinen Urin entleert.
25. 9. 09	38,3	—	—	—	
26. 9. 09	—	—	—	—	Exitus.

Nur 6 ccm Urin am 26. 9. 09, die nicht reduciren.

Einem anderen Kaninchen von 2500 g Körpergewicht wurden am 28. 3. 1911 1 ccm Adrenalin in die Pfortader, unmittelbar vor dem Eintritt in die Leber, injicirt. Von 39,3 ° fiel die Temperatur bis auf 33,6 ° ab (Tabelle XIV).

Tabelle XIV.

Kaninchen. Körpergewicht: 2500 g. Versuch im März 1911.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
28. 3. 11	Normal 39,5 12 Uhr: 34,3 3 Uhr: 33,6	— 30 keine Glukosurie (auch nicht Spuren	—	—	Um 10 Uhr Vormittag: 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die Pfortader unmittelbar vor dem Eintritt in die Leber.
	4 Uhr	—	—	—	Exitus.

4. Adrenalin und Nebenniere.

Von der Nebenniere aus ist die Wirkung des Adrenalins auf die Wärmeproduction fast stets prompt zu erzielen, ohne dass die Thiere in der Folge dadurch geschädigt werden. Der Temperaturabfall von 39,0° — normaler Temperatur — auf 34°—35° ist dabei ganz typisch.

So wie Tabelle XV zeigt, sank bei dem 3200 g-Kaninchen die Temperatur von 39,0° im Verlaufe einer Stunde auf 35,3°, nach 3 Stunden

Tabelle XV.

Kaninchen. Körpergewicht: 3200 g. Versuche im December 1909.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
28. 12. 09	Normal 39,0 Nach Vernähen der Bauchdecken: 35,3 Um 2 Uhr: 36,4 Um 6 Uhr: 37,7	1 Stunde nach der Injection 20 nach drei Stunden 25	— 0,8 3,2	—	11 Uhr Vormittags 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Nebenniere. **Blutet.**
29. 12. 09 Exitus.	8 Uhr 30 Min.: 38,5	bis zum nächsten Morgen 25	2,0	—	



betrug die Temperatur 36,8°, nach 4 Stunden 37,7° am folgenden Tage, dem 29. 12. 1909, 38,5°.

Bei einem 3000 g schweren Kaninchen war der Effect von 0,5 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Nebenniere derselbe: von **38,8°** normaler Temperatur Sturz auf **34,7°** am 9. 12. 1909. Vom folgenden Tage an dauernd normale Temperatur. Am 14. 12. 09 wurde bei demselben Thiere das Experiment mit dem gleichen Resultat wiederholt (Tabelle XVI).

Tabelle XVI.

Kaninchen. Körpergewicht: 3000 g. Versuch im December 1909.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
9. 12. 09	Normal 38,8 1 Std. nach d. Inject.: 34,7 Nachm. 6 Uhr: 35,3	—	—	—	Um 11 Uhr: 0,5 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Nebenniere.
10. 12. 09	38,8	80	spurweise	Reduction	—
11. 12. 09	38,8	80	0,4 links	—	Urin riecht stark kresolartig, m. Eisenchlorid Rothfärbung.
12. 12. 09	38,8	130	0,2 links	—	Kein Phenolgeruch mehr, keine Färbung.
13. 12. 09	38,8	80	0,1 links	—	—
14. 12. 09	38,8	60	0,1 links	—	—
15. 12. 09	38,8	40	0,1 links	—	—

Bis zum 24. 12. 09 Spuren von Glukuronsäure

Ein Kaninchen von 3200 g Körpergewicht zeigt ebenso wie die anderen einen Temperatursturz von 38,3° auf 34,0° in 2 Stunden (Tabelle XVII).

Tabelle XVII.

Dasselbe Kaninchen wie Tabelle XV.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
24. 11. 09 bis 13. 12. 09	stets 38,3 38,5	—	—	—	—
14. 12. 08	1 Stunde nach der Injection: 35,3 2 Stunden später: 34,0 Abends 6 Uhr: 37,1	25	0,2 l. linksdrehend	Keine Albuminurie	Um 10 Uhr Morgens 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Nebenniere.
15. 12. 09	38,4	40	—	—	—

Bei einem anderen Thiere von 2000 g Körpergewicht fiel die Temperatur von **38,8°** bis auf **36,4°** ab und war bis zum Abend wieder ausgeglichen. Bei diesem Thiere, dem ich am 21. 4. 1910 1 ccm Adrenalin in die linke Nebenniere injicirt, hatte ich damals auch die



Temperaturen zwischen den Leberlappen und in der Nebennierengegend gemessen, dieselbe zeigte, ebenso wie per rectum vor der Injection 38,6° (Tabelle XVIII).

Tabelle XVIII.

Kaninchen, schwarz. Körpergewicht 3200 g.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
14. 12. 09	Vorher: 38,3 n. 1 Std.: 35,3 n. 2 „ : 34,0 Abends 6 Uhr: 37,1	25	0,2 links (kein Eiweiss)	—	Um 10 Uhr morgens: 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Nebenniere. — Der entleerte Urin reducirt erst nach längerem Kochen.
15. 12. 09	38,4	40	—	—	Urin reducirt nicht.

Die Tabellen XIX, XX und XXI zeigen genau dasselbe wie die vorhergehenden.

Tabelle XIX.

Kaninchen. Körpergewicht 2000 g. Versuche im April 1910.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
21. 4. 10	Normal 38,8, vor der Laparotomie 38,8, nach der Laparotomie im Rectum 38,6, zwischen d. Leberlappen 38,6, in d. Nebennierengegend 38,6. Gleich nach der Bauchnaht im Rectum 37,8, nach 15 Min. 37,0, n. weiteren 15 Min. 36,4. Um 2 Uhr 37,4, um $4^1/_2$ Uhr 38, um 7 Uhr 38,5.	50	—	—	Um 11 Uhr Morgens: 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Nebenniere.

Tabelle XX.

Kaninchen. Körpergewicht: 2480 g. Versuche im Februar 1911.

Datum	Temperatur	Urinmenge	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen
14. 2. 11	vor d. Inj. 40,4 12 Uhr: 37,5 4 Uhr: 35,4	— 80 keine Glukosurie	—	—	Um 10 Uhr Vormittags 1 ccm Adrenalin in die linke Nebenniere.
15. 2. 11	9 Uhr: 38,2	60 keine Glukosurie	—	—	
	12 Uhr: 38,8				Dauernd, dann normale Temperatur.

Tabelle XXI.

Kaninchen. Körpergewicht: 2630 g. Versuche im Februar 1911.

Datum	Temperatur	Urinmenge	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen
23. 2. 11	Normal 39,3 12 Uhr: 35,5 4 Uhr: 34,0	— 50 keine Glukosurie	— —	— —	Um 9 Uhr Vormittags 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Nebenniere.
24. 2. 11	9 Uhr: 38,4 12 Uhr: 38,5 6 Uhr: 39,3	60 keine Glukosurie	—	—	Dann dauernd normal.



5. Adrenalin und Niere.

Die Wirkung des Adrenalins auf das Wärmegleichgewicht von der Niere aus ist ähnlich der von den anderen Drüsen aus erzielten, nur ist sie nicht so stark ausgesprochen wie nach Injection in die Nebenniere und in das Pankreas. Die Tabellen XXII—XXVIII illustriren dieses.

Tabelle XXII.

Kaninchen. Körpergewicht: 2850 g. Versuch im Februar 1911.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
7. 2. 11	Normal: 39,0 10 Uhr: 36,1 11 Uhr: 35,8 12 Uhr: 35,3 2 Uhr: 35,0 4 Uhr: 32,1 6 Uhr: 32,0	—	—	—	Um 9 Uhr: 1 ccm Adrenalin in die linke Nebenniere. Blutdruck 60 mm Hg. Exitus in der Nacht.

Tabelle XXIII.

Kaninchen. Körpergewicht 2500 g. Versuche im October und November 1909.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
12. 10. 09	Normal 38,3 38,5 15 Min. nach der Injection: 36,8 1 Stunde nach der Injection: 37,8 Abends 6 Uhr: 39,3.	20	—	—	1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Niere (extraperitoneal).
13. 10. 09	Vorm.: } 39,5 Nachm.: }	40	—	—	—
23. 11. 09	Dauernd normale Werthe: 38,3 38,5 vor der Inject. Nach 1 Std.: 38,3 Abends 6 Uhr: 38,7.	Nach einer Stunde: 20	—	—	Vormittags 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) subcutan.
24. 11. 09	38,3 38,5	40	0,4	—	—

Tabelle XXIV.

Kaninchen. Körpergewicht: 3200 g. Versuche im November 1909.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
23. 11. 09	Normal: 38,3 u. 38,5. 1 Std. nach d. Inject.: 37,4. Nachm. 6 Uhr: 38,1	— 60	— —	— —	Um 11 Uhr vormittags: 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Niere. Der nach 1 Std. entleerte Urin enthält keinen Zucker. Spuren von Eiweiss, rothe Blutkörperchen. Das nach 1 Std. untersuchte Blut enthält 0,135 g Kohlehydrate (normaler Werth für d. Kaninchen).
24. 11. 09	38,5	100	—	—	—



Tabelle XXV.

Kaninchen, gelb.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
12. 10. 09	Normal: 38,3. 15 Min. nach der Injection: 36,8. 1 Stunde nach der Injection: 37,8. Abends: 39,3.	—	—	—	1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Niere. 20 ccm Urin, kein Zucker.
13. 10. 09	39,5.	—	—	—	40 ccm Urin, keine Glukose.
23. 11. 09	1 Stunde nach der Injection: 38,3. Abends: 38,7.	—	—	—	1 ccm Adrenalin subcutan. Temperatur vorher: 38,3. Urin nach 1 Stunde enthält keinen Zucker.
24. 11. 09	—	40	0,4	—	—

Tabelle XXVI.

Kaninchen. Körpergewicht: 2000 g.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
4. 3. 11	Normal 39,8 12 Uhr: 37,0 6 Uhr Abends: 36,8	—	—	—	Vormittags 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Niere. Nachts Exitus.

Tabelle XXVII.

Kaninchen. Körpergewicht: 2500 g.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
4. 3. 11	Vor der Injection: 40,0. Nach der Injection Mittags 12 Uhr: 36,0. Nachmittags 6 Uhr: 34,0.	—	—	—	1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Niere. Nachts Exitus.

Tabelle XXVIII.

Kaninchen. Körpergewicht: 2300 g. Versuch im Februar 1911.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
16. 2. 11	Normal 39,2 12 Uhr: 37,2 6 Uhr: 38,2	50 keine Spur von Glukosurie	—	—	Um 10 Uhr Vormittags 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die linke Niere.
17. 2. 11	39,2	—	—	—	Dann dauernd norm. Temp.

6. Adrenalin intravenös injicirt.

Bei einem Kaninchen von 1500 g Körpergewicht injicirte ich am 21. 4. 1910 0,5 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die Ohrvene. Temperatur vorher 39,1°, unmittelbar danach 39,1°. Bald darauf starb das Thier unter Convulsionen, ohne dass die Temperatur sich verändert hatte (Tabelle XXIX).



Tabelle XXIX.

Kaninchen. Körpergewicht: 1650 g. Versuch im April 1910.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
21. 4. 10	Normal 39,1. Unmittelbar n. der Injection: 39,1 39,1 39,1	—	—	—	0,5 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die Ohrvene. Im Käfig gleich Zuckungen; nach wenigen Min. Exitus.

Ein anderes Thier von 2345 g Körpergewicht, dem ich am 26. 4. 1910 2 Tropfen Adrenalin (Parke & Davies) in die Ohrvene injicirt hatte, zeigte gleich nach der Injection einen Temperaturanstieg von 39,3° normaler Temperatur auf 40,2°, nach 3 Stunden war die Temperatur auf 39,8° gefallen (Tabelle XXX).

Tabelle XXX.

Kaninchen. Körpergewicht: 2345 g.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
26. 4. 10	Gleich nach d. Inject.: 40,2 $10^1/_2$ Uhr: 40,2 $11^3/_4$ Uhr: 40,0 1 Uhr: 39,8 2 Uhr: 39,8 4 Uhr: 39,7 6 Uhr: 39,7	—	—	—	Um $10^1/_4$ Uhr: 2 Tropfen Adrenalin (Parke & Davies) in die Ohrvene.
27. 4. 10	10 Uhr: 39,5	—	—	—	—

7. Adrenalin intraperitoneal injicirt.

Ein Kaninchen von 3500 g zeigt nach intraperitonealer Injection eine Temperaturdifferenz von 0,9°: 39° normal, nach 2 Stunden 38,1°. Bei Wiederholung des Versuches eine Woche später am 29. 3. 1910 (Tabelle XXXI) sank dagegen die Temperatur von 39° auf 35,6° nach 4 Stunden ab.

Tabelle XXXI.

Kaninchen. Körpergewicht: 3500 g. Versuch im März 1910.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
22. 3. 10	Normal 39,0 Unmittelbar n. d. Inj.: 39,0 2 Uhr: 38,1 4 Uhr 30 Min.: 39,0 7 Uhr: 39,2	—	—	—	Um 11 Uhr 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die Bauchhöhle.
23. 3. 10	39,0	—	—	—	—
29. 3. 10	1 Stunde nach der Inj.: 36,2 2 Uhr: 35,6 Nachmittags 6 Uhr: 38,9	—	—	—	Um 10 Uhr 1 ccm Adrenalin (Parke & Davies) in die Bauchhöhle.
30. 3. 10	39,0	—	—	—	—
31. 3. 10	Dauernd 39,0	—	—	—	1 ccm physiol. NaCl in die Bauchhöhle.

Bei einem Thiere von 2300 g Körpergewicht war die Temperatur durch intraperitoneal injicirtes Adrenalin nicht verändert (Tabelle XXXII).

Tabelle XXXII.

Kaninchen.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
7. 6. 10	vorher 38,5 nachher stets unverändert	—	—	—	0,2 ccm Adrenalin in die Ohrvene.
10. 6. 10	38,3 38,5 unverändert	—	—	—	1 ccm in die Bauchhöhle.

Andere physiologische Stoffe und die Wärmewirkung.

Pituitrin, Thyreoidin.

Pituitrin (Parke & Davies) zeigte keine Wirkung in dieser Beziehung. Auf Thyreoidin (Freund & Redlich) hin, in die Nebenniere injicirt, trat 8 Stunden nach der Injection ein Temperaturabfall von 1,3° auf, das Thier starb dann in der Nacht (Tabelle XXXIV).

Tabelle XXXIII.

Kaninchen. Körpergewicht: 3000 g. Versuch im März 1910.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
9. 3. 10	Normal 38,8. Dauernd 38,8.	50	—	—	1 ccm phys. NaCl in die linke Nebenniere.
22. 3. 10	Dauernd 38,8.	40	—	—	1 ccm Pituitrin (Parke & Davies) in die linke Nebenniere.

Tabelle XXXIV.

Kaninchen. Körpergewicht: 2500 g. Versuch im März 1910.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
29. 3. 10	Normal: 38,3 11½ Uhr: 38,3 2 Uhr: 38,3 4½ Uhr: 38,0 7 Uhr: 37,0	—	—	—	Um 11 Uhr 1 ccm Thyreoidinextrakt (Freund & Redlich) in die linke Nebenniere. Nachts Exitus.

Andere Mittel wie: 1. physiologische Kochsalzlösung, 2. Pilocarpin, 3. Morphium, 4. Atropin, 5. Nikotin, 6. Jodjodkalium, 7. Cyankalium.

Weder physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal, von der Nebenniere aus, noch Pilocarpin, noch Morphium, noch Atropin zeigten etwas Bemerkenswerthes in dieser Beziehung. Auf das Nikotin werde ich später zurückkommen. Cyankalium in der nicht tödtlichen Menge von 0,5 mg in 1 ccm H_2O gelöst ins Pankreas injicirt, hatte einen eclatanten Temperatursturz von 39,3° auf 35,4° im Verlaufe einer Stunde zur Folge, am Tage danach am 2. 12. 1908 war die Temperatur wieder normal (39,3°) (Tabelle XXXV).



Tabelle XXXV.

Kaninchen. Körpergewicht: 2500 g. Versuch im December 1908.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
1. 12. 08	Normal: 39,3. Unmittelbar n. d. Inject.: 37,6. Nach 1 Std.: 35,4.	—	—	—	0,5 mg KCN in 1 ccm H_2O gelöst in das Pankreas.
2. 12. 08	39,3.	40	—	—	—

Jodjodkalium zeigte von der Nebenniere aus sehr bedeutende Störung der Wärmebildung. Von 39,5° normaler Temperatur fiel die Temperatur steil ab bis auf 33° innerhalb von 9 Stunden und blieb noch 2 Tage gestört (Tabelle XXXVI).

Tabelle XXXVI.

Kaninchen. Körpergewicht: 3200 g. Versuch im November 1912.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen
12. 11. 12	Normal: 39,5 10½ Uhr: 37,7 11 Uhr: 36 6 Uhr: 33	—	—	—	Um 10 Uhr: 1 ccm Jodjodkalium in die linke Nebenniere.
13. 11. 12	Morg. 8 Uhr: 37,2 Nachm. 6 Uhr: 38,2				
14. 11. 12	Morg. 8 Uhr: 36,2 Nachm. 6 Uhr: 38				
15. 11. 12	39,5 dann dauernd normal				

II. Die Glykosurie nach diesen Injectionen.

Die Schilddrüse und Glykosurie nach Adrenalininjection.

Der 8900 g schwere Hund (Tabelle I) schied am Tage der Injection 2,16 g Glukose aus und auch die folgenden Tage war noch spurweise diese Glykosurie zu bemerken. Bei einem anderen Hunde (Tabelle II) war keine Zuckerausscheidung zu constatiren, dagegen schied der Hund von 7000 g Körpergewicht (Tabelle III) an beiden Tagen der Injection (am 28. 4. 1909 und 10. 5. 1909) 1,8 g Glukose bezw. 2,64 g Glukose aus. Dasselbe gilt von dem Hund von 2500 g, der 1,6 g Glukose nach der Injection in die beiden Schilddrüsen ausgeschieden hat (Tabelle IV) und noch Spuren am Tage darnach. Ebenso ergab bei dem zweiten jungen 4 Monate alten Hunde von 3000 g Körpergewicht die Injection in beide Schilddrüsen Glykosurie von 1,6 g. Bei diesem letzten Thiere war die Temperatur nicht modificirt gewesen.

Dagegen trat bei dem 12 kg schweren Hunde (Tabelle VI) keine Glykosurie auf.

Bei 2 Versuchen von 6 war also die Wirkung mit Bezug auf die Glykosurie negativ. Jedenfalls sind aber die 4 positiven Resultate sehr bemerkenswerth.

Pankreas und Glykosurie durch Adrenalin.

Vom Pankreas aus war die Injection, wie zu erwarten war, stets stark positiv mit Bezug auf die Glykosurie:

Hund 4000 g Körpergewicht . .	1,8 g Glukose (Tabelle VIII)
Kaninchen 2000 g Körpergewicht	2,5 pCt. Glukose (25 ccm Urin) (Tabelle IX)
Kaninchen 1000 g Körpergewicht	2,5 pCt. Glukose (25 ccm Urin) (Tabelle X)
Kaninchen 1000 g Körpergewicht	2,4 pCt. Glukose (60 ccm Urin) (Tabelle XI)

Dieses Thier zeigte übrigens auch von der Speicheldrüse aus bei normaler Temperatur durch Adrenalin eine Glykosurie von 1,9 pCt.

Kaninchen 2000 g: Die aus der Blase direct gewonnenen 20 ccm Urin des Thieres enthielten **6** pCt. Glukose (Tabelle XII).

Kaninchen 2000 g: am Tage der Injection in 25 ccm Urin **2,5** pCt. Glukose, in den am folgenden Tage entleerten 50 ccm Urin **1** pCt. Glukose.

Leber und Glykosurie nach Adrenalininjection, auch nicht spurweise Glykosurie.

Nebennieren und Glykosurie nach Adrenalin.

Nur vereinzelt Glykosurie, bei Kaninchen von 3200 g Körpergewicht in den ersten **20** ccm nach der Injection entleerten Urins **0.8** pCt., in den weiteren **25** ccm **3,2** pCt. und in den am nächsten Tage entleerten **25** ccm **2,0** pCt. Glukose (Tabelle XIV).

Bei 3 Thieren (Tabellen XVI, XVII und XVIII) wurde Glukuronsäure ausgeschieden, die Drehung betrug in dem einen Fall maximal 0,4° links, und diese Linksdrehung dauerte mehrere Tage an. Ich hatte diese Glukoronsäureausscheidung dann noch weiter zu verfolgen beabsichtigt, aber bei allen anderen Thieren war die Injection in die Nebenniere mit Bezug auf diese linksdrehende Substanz ebenso negativ wie im Allgemeinen mit Bezug auf die Glykosurie.

Niere und Glykosurie.

Auch hier nur vereinzelt Glykosurie nicht höher als 0,4 pCt. (Tabelle XXV). Auch das eine Stunde nach der Injection untersuchte Blut zeigte keine Hyperglykämie (Methode Reicher und Stein). Von der Niere aus entstehen also im Allgemeinen weder Hyperglykämie noch Glykosurie nach Adrenalininjection.



Die pathologische Anatomie der mit Adrenalin behandelten Drüsen.

Die mikroskopische Untersuchung der Drüsen, die Herr Dr. med. Tugendreich so gütig war am pathologischen Institut der Universität Berlin für mich auszuführen, ergab im Wesentlichen beim Pankreas und bei der Niere in allen Fällen Kalkablagerungen in der Nähe der Injectionsstelle, auch in den Fällen, wo, wie speciell beim Pankreas, die Thiere bald nach der Injection gestorben waren.

Die Infarctbildung in der Niere war nur einmal zu beobachten gewesen, und im Uebrigen zeigten die Nieren, auch Monate lang nach der einmaligen Injection untersucht, nichts anderes als am ersten Tage nach der Injection. Der Process bleibt also auf die unmittelbare Injectionswirkung beschränkt.

Sehr bemerkenswert ist, dass die Nebennieren auf die ihnen adaequate Substanz nicht die mindeste pathologisch-anatomische Veränderung aufweisen. Auch die Schilddrüse blieb unverändert. Die Kalkablagerung trat typisch beim Pankreas und der Niere auf.

Die Deutung und Bedeutung der Adrenalin-Hypothermie.

Der nächstliegende Gedanke bei der Wahrnehmung des Phänomens von der Nebenniere aus war der, dass 1. die Nebenniere durch Adrenalin zerstört und damit ebenso wie bei der Exstirpation der Nebenniere der Temperaturabfall zu erklären sei; 2. dass die der Blutdrucksteigerung folgende Senkung nach Adrenalininjection den Temperatursturz erkläre.

Beide Hypothesen erwiesen sich alsbald als hinfällig. Wie schon gezeigt, bleiben die Nebennieren morphologisch vollkommen intakt. Und was die Blutdruckwirkung anbetrifft, so geht ihr die Erniedrigung der Temperatur erstens voraus und zweitens ist sie ihr der Intensität nach weit überlegen und drittens ist der Druck schon wieder normal, während die Temperatur noch Stunden lang weiterhin abfällt.

Betonen möchte ich ferner, dass ich beim Aufspannen der Thiere heisse Krüge zu beiden Seiten der Thiere gelegt und von oben durch Glühlichtbirnen für starke Erwärmung gesorgt habe, um auf diese Weise der Abkühlung der Kaninchen vorzubeugen. Hervorheben möchte ich, dass Hunde die Adrenalinhypothermie ebenso zeigen. Kaninchenversuche allein wären nicht von diesem Werthe, da sie überhaupt wärmelabil sind.

Ausserdem betone ich, dass die Kaninchen sofort ihre gewohnte **kauernde** Stellung, vermittelst welcher sie ihre Wärme zum Theil reguliren, wieder einnehmen, dass auch das Einwickeln in warme Tücher und Unterbringen neben der warmen Heizung den Temperaturabfall nicht zu hemmen vermag.

Die Erklärung der Hypothermie musste also eine andere sein: Die Adrenalinhypothermie ist vielleicht Sympathicuswirkung. Zu dieser hypothetischen Deutung führte mich die Ueberlegung, dass speciell die Drüsen des sympathischen Systems, wie Nebenniere und Pankreas, das Phänomen so eclatant zeigten. Um dies zu beweisen, injicirte ich einmal Adrenalin direct in eines der sympathischen Ganglien der Bauchhöhle, andererseits träufelte ich Adrenalin auf



das Ganglion oder in dessen Nähe. Auch daraufhin trat Temperatursenkung ein, von 39° auf 37°, im andern Falle von 39,2° auf 35°.

Da ich in dieser Adrenalinhypothermie die Möglichkeit der Sympathicusreizung sah, durfte ich folgern, dass Sympathicuslähmung das Gegentheil, Temperatursteigerung, ergeben werde. Zu diesem Zwecke machte ich nun folgende Versuche: Bekanntlich hemmt der Sympathicus die Darmperistaltik; um nun das Gegentheil zu erzielen, wählte ich Nikotin.

Ein Tropfen unverdünnter Nikotinlösung auf den unversehrten Darm gebracht, löste intensivste Darmperistaltik mit sofortigem Temperaturantieg auf 40° aus, auch die Verdünnung 1:10000 hatte bei 1 Tropfen auf den Darm sehr starke Peristaltik zur Folge. 1 ccm Nikotin dieser Verdünnung in die Nebenniere injicirt, ruft sofort starken Krampf des Darmes hervor, das Thier starb gleich darauf unter colossalem Speichelfluss bei 40° Temperatur (normale Temperatur 38,9°).

Ich stellte mir dann eine verdünnte Lösung von 1:30000 her und versuchte, ob noch ein Tropfen dieser Verdünnung aufgeträufelt auf den Darm Peristaltik auslöse. Da das nicht mehr der Fall war, injicirte ich 0,3 ccm dieser Lösung in die Nebenniere; zuerst sank darauf die Temperatur von 38,8° (normal) auf 37° und stieg im Verlaufe des Nachmittags, also 8 Stunden nach der Injection, auf 40° an.

Wie man sich die Wirkung des Adrenalins auf die Nerven denken kann, illustriren Versuche von Lichtwitz[1]), der nach Analogie der Beobachtung von Hans Meyer und Ramsom, dass Tetanus- und Diphtherietoxin im Nerven wandert, durch das Froschexperiment gezeigt hat, dass Adrenalin ebenfalls im Nerven wandert.

Tabelle XXXVII.

Kaninchen. Körpergewicht: 3400 g. Versuch im November 1912.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
13. 11. 12	Normal 39,3	—	—	—	Um 11 Uhr 0,2 ccm Adrenalin in das Bauchganglion.
	12 Uhr: 37,8				
	2 Uhr: 36,5				
	4 Uhr: 35,0				
	6 Uhr: 34,0				
14. 11. 12	Normal 39,3	—	—	—	

Tabelle XXXVIII.

Kaninchen. Körpergewicht: 3250 g. Versuche im November 1911.

Datum	Temperatur Grad	Urinmenge ccm	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen.
15. 11. 12	Normal 39,5	—	—	—	Um 10 Uhr 1 ccm Adrenalin in die Nähe des Ganglion sympath. der Bauchhöhle unmittelbar aufgeträufelt.
	12 Uhr: 38,0				
	2 Uhr: 37,5				
	6 Uhr. 37,0				
17. 11. 12	Normal 39,5	—	—	—	

1) Lichtwitz, Ueber Wanderung des Adrenalins im Nerven. Arch. f. exp. Path. Bd. 58. S. 221.



Dass es sich bei diesem Temperatursturz um plötzlich gehemmte Wärmeproduction handelt, geht aus meinen Beobachtungen der directen Calorimetrie bei der Adrenalinhypothermie hervor. So hatte ein Kaninchen während dieser Adrenalinhypothermie eine Wärmeproduction von nur **0,78** Cal. pro Stunde; pro Kilogramm und Stunde nur **0,4** Cal.

Tabelle XXXIX.

Kaninchen. Körpergewicht: 1570 g. Versuch am 25. April 1912.
Directe Calorimetrie.

Datum	Temperatur Grad	Calorien pro Std.	Calorien pro kg u. Std.	Bemerkungen
25. 4. 12	Normal 39,3	Normal 6,0	3,8	1 ccm Adrenalin in die linke Nebenniere. Temperatur nach einer Stunde 35,8°.
		Während der Adrenalin-hypothermie:		
	1 Std. nach der Injection 35,8	0,78	0,4	Das Thier zeigt nach 24 Stunden normale Werthe.

Die Kohlensäureproduction war so gering, dass die Barytlauge nur gerade eben getrübt war. Dasselbe Thier hatte normaler Weise eine Wärmeproduction von **6,0** Cal. pro Stunde; **3,8** Cal. pro Kilogramm und Stunde. Die Kohlensäureproduction betrug normaler Weise **4** g pro Stunde, die Kohlensäureproduction unter Adrenalin **0** g pro Stunde.

Ein zweites Thier von ungefähr demselben Körpergewicht entwickelte unter Adrenalinwirkung (Tabelle LX) pro Stunde **0,78** Cal., pro Kilogramm und Stunde **0,53** Cal. Die Kohlensäureproduction war ebenfalls negativ. Die normalen Werthe sind annähernd dieselben wie beim vorhergehenden Thiere.

Tabelle XL.

Kaninchen. Körpergewicht: 1600 g. Versuch am 24. April 1912.
Directe Calorimetrie.

Datum	Temperatur Grad	Calorien pro Std.	Calorien pro kg u. Std.	Bemerkungen
24. 4. 12	Normal 39,2	Normal 6,5	Normal 3,7	1 ccm Adrenalin in die linke Nebenniere. Temperatur nach einer Stunde: 36,1°.
		Während der Adrenalin-hypothermie:		
	1 Std. nach der Injection 36,1	0,78	0,53	Das Thier lebt danach nur noch 8 Stunden. Kohlensäureproduction nur in Spuren nachweisbar.

Da sich die Wärmeproduction nach Abklingen der Wärmegleichgewichtsstörung wieder vollständig auf normales Niveau einstellte, kann nur von Einschränkung der Production die Rede sein.

Ein drittes Kaninchen, das normal **8,9** Cal. pro Stunde producirte und **3,3** Cal. pro Kilogramm und Stunde, hatte unter Adrenalin eine Wärmeproduction von **6,2** Cal. pro Stunde und **2,3** Cal. pro Kilogramm und Stunde. Der Temperaturabfall war in diesem Falle nicht so stark ausgesprochen, die Kohlensäureproduction fast normal geblieben.



Bei einem weiteren Kaninchen, das normaler Weise pro Stunde **11** Cal. und pro Kilogramm und Stunde **3** Cal. producirt hatte, betrug die Wärmeproduction in der Zeit der Adrenalinhypothermie pro Stunde **6,2** Cal. und pro Kilogramm und Stunde **2** Cal.

Die Einschränkung der Wärmeproduction bei der Adrenalinhypothermie ist damit festgelegt. Dass man bei intraperitonealer Injection in einem Falle Adrenalinhypothermie erzielt, im anderen nicht, hängt wohl davon ab, ob man in die Nähe eines der sympathischen Ganglien injicirt oder nicht.

Die Jodjodkaliumwirkung.

Zur Prüfung der Jodwirkung hatte mich die Ueberlegung geführt, dass bei Basedow-Kranken, die, wie Kraus[1]) zuerst und schon lange betont hat, an Systemerkrankung — Schilddrüse, Adrenalinsystem — leiden, unter Jodwirkung alle Krankheitssymptome in erhöhtem Maasse hervortreten. Ich habe mehrere Basedow-Kranke in Beobachtung gehabt, bei denen durch die falsche Jod-Medication das typisch klassische Bild erst ausgelöst worden war. Da nun das sympathische System bei diesen Kranken zumeist eine bedeutende Rolle spielt, zog ich bei der Prüfung auf Sympathicuswirkung das Jodjodkalium heran und konnte sehen, dass, wenn man nur in die Nähe des Ganglion Jodjodkalium einwirken liess oder es in die Nebennieren direct injicirte, die Wirkung eine Hypothermie war. Betonen möchte ich, dass von der Schilddrüse aus der wiederholte Versuch mit Jodjodkalium stets negativ ausgefallen ist.

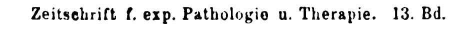
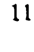
Vielleicht ist die Jodwirkung, über die wir bisher — abgesehen von ihrer Bedeutung bei der Syphilis — so gut wie nichts wissen, in dieser Weise öfter zu deuten.

Aus eigener Erfahrung konnte ich mich z. B. davon überzeugen, dass bei älteren Leuten mit arteriosklerotischen Darmbeschwerden, die sich theils in Koliken, theils in profusen Diarrhöen äusserten, die einzige wirksame Behandlung die der rectalen Jodkaliumtherapie war. Es wäre denkbar, dass auch hierbei Sympathicuswirkung eine Rolle spielen könnte. Die ungünstige Jodwirkung bei Basedow-Kranken erklärt sich ohne Weiteres, wenn man sieht, dass Jod Sympathicusreizerscheinungen auslösen kann.

Die Glykosurie nach der Wirkung des Adrenalins von den Drüsen aus.

Nur vereinzelt trat nach den zahlreichen Beobachtungen nach Injection des Adrenalins in die Nebennieren Glykosurie auf und dann nur mässig. Da die Glykuronsäureausscheidung auch nur ein vereinzeltes Phänomen war, verliert sie an Bedeutung. Sehr auffallend ist die Thatsache, dass nach Injection des Adrenalins in die Leber auch nicht spurweise Glykosurie zu constatiren ist. Betonen möchte ich, dass die Thiere alle gut gefüttert waren. Auch die In-

1) Kraus, Ueber Kropfherz. Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 47. Ueber die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 38. Die Pathologie der Schilddrüse. Verhandl. d. 23. Congr. f. innere Med. München 1906.

jection in die Nieren war vollständig negativ in dieser Richtung. Um Hyperglykämie ohne Glykosurie handelte es sich nicht, wie die Blutuntersuchung auf Kohlenhydrate nach der Methode Reicher-Stein ergeben hat. Besonders stark reagirte das Pankreas, und danach die Schilddrüse mit Glykosurie. Offenbar handelt es sich hierbei um Fermentwirkungen, die auf Adrenalin gesteigert einsetzen, bezw. um Nerveneinfluss, der unter Adrenalin die specifische Drüsenthätigkeit anregt. Dass es der Nervenimpuls ist, der dabei die Hauptrolle spielt, geht z. B. daraus hervor, dass es nicht gelingt, ausserhalb des Organismus durch den Organversuch den Zuckerabbau oder die Glykolyse durch Adrenalin irgendwie zu beeinflussen. Zahlreiche Versuche, die ich in der Beziehung mit grösseren und kleineren Dosen gemacht hatte, verliefen alle negativ. Auch Lichtwitz konnte nur bei dem lebenden Frosch die Pupillenerweiterung durch die Wanderung des Adrenalins auf dem Nervenwege erzielen.

Zusammenfassung.

1. Adrenalin (Parke & Davies) ebenso Suprarenin (Höchster Farbwerke), das racemische ebenso wie das synthetisch dargestellte linksdrehende Präparat (Höchster Farbwerke) rufen eclatante Hypothermie hervor und zwar am meisten ausgesprochen von folgenden Drüsen aus:
   1. Nebennieren,
   2. Pankreas,
   3. Leber,

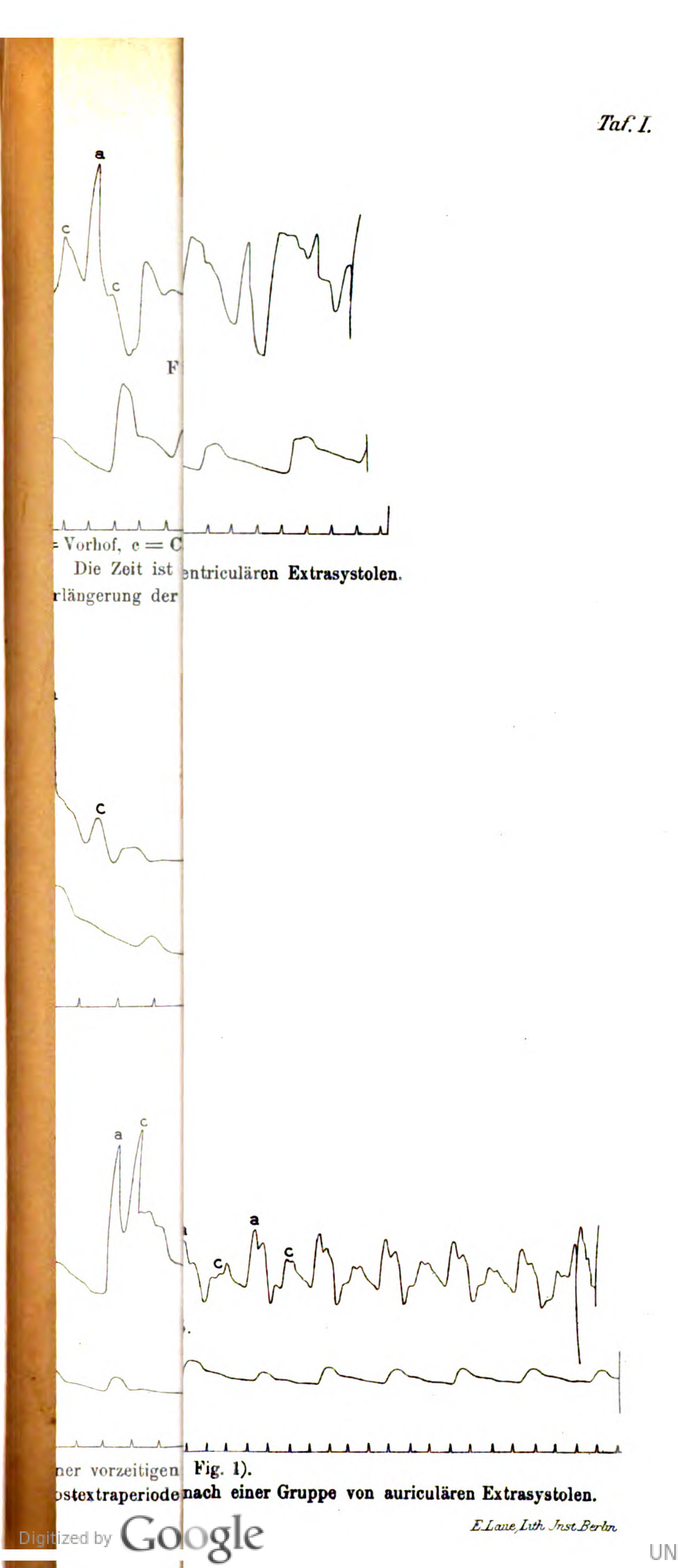
   etwas weniger intensiv:
   4. von der Niere und
   5. von der Schilddrüse aus.
2. Aehnliche Wirkung erzielt man nach Adrenalin-Injection in eines der sympathischen Bauchganglien oder in die Nähe eines solchen.
3. Die Adrenalin-Hypothermie ist vielleicht Sympathicus-Reizwirkung.
4. Andere physiologische Stoffe wie Pituitrin, Thyreoidin zeigen diese Wirkung nicht.
5. Jodjodkalium hat dieselbe Wirkung von der Nebenniere aus wie Adrenalin. Vielleicht ist die bisher in Dunkel gehüllte Jodwirkung — abgesehen bei der Syphilis — wenigstens bei manchen Krankheiten in dieser Richtung als Wirkung auf den Sympathicus zu suchen. Die ungünstige Beeinflussung der Jodmedication beim Basedow — die geradezu ein Kunstfehler ist — dürfte hierher gehören als Sympathicusreizmittel.
6. Die Injection von Adrenalin in die Drüsen ruft nur beim Pankreas und der Niere Kalkablagerung — sofort — hervor. Alle anderen Drüsen, so insbesondere die Nebennieren, bleiben morphologisch vollkommen intact.

7. Die Kalkablagerung in der Niere bleibt auf die Injectionsstelle beschränkt, die Degeneration schreitet nicht weiter fort.
8. Glykosurie tritt nach diesen Injectionen nur von dem Pankreas und der Schilddrüse aus auf. Die Adrenalinwirkung ist auch hier als Reiz der Nerven-Fermentthätigkeit aufzufassen. Beim Organversuch ausserhalb des Organismus hat Adrenalin auf den Zuckerabbau keinen Einfluss. Die entsprechenden Fermente werden vielleicht durch das sympathische System unter der Reizwirkung beeinflusst.
9. Die Wärmeproduction ist bei der Adrenalinhypothermie eingeschränkt, wie meine Versuche mit meiner directen calorimetrischen Methode zeigen.
10. In extremsten Fällen ist die Wärmeproduction fast aufgehoben, ebenso wie die Kohlensäureproduction dann fast Null ist.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

Taf. I.



= Vorhof, c = C

Die Zeit ist | entriculären Extrasystolen.

rlängerung der

ner vorzeitigen | Fig. 1).

ostextraperiode | nach einer Gruppe von auriculären Extrasystolen.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin

X.

Aus der II. medicinischen Klinik der Charité (Berlin).

Die pathologische Physiologie des Lungenvolumens und seine Beziehung zum Kreislauf.

Von

Priv.-Doc. Dr. **Johann Plesch** (Berlin).

(Hierzu Tafel II und 5 Abbildungen im Text.)

I. Allgemeines über die Bedeutung der Lungenvolumina.

Wir sind gewöhnt, die Respiration lediglich als eine Function zu betrachten, welche den Lungen hauptsächlich Luft zuzuführen hat, um das in den Alveolen befindliche venöse, ausgenutzte Blut zu arterialisiren. Wenn auch diese Aufgabe der Athmungsthätigkeit die wichtigste ist, so ist sie doch nicht die alleinige, und wir möchten in dem Folgenden an der Hand von Experimenten darauf hinweisen, dass die Lunge nicht nur Luft, sondern auch Blut athmet, und dass sich die Respiration vor Allem der Circulation anpasst. Wir werden in der Respiration einen der wichtigsten compensatorischen Factoren der Circulation kennen lernen. Die engen Beziehungen, die zwischen Respiration und Circulation bei Gesunden und Kranken bestehen, werden wir an der Hand eines ausgiebigen Versuchsthatenmaterials beleuchten und versuchen, aus den physiologischen und pathologischen Aenderungen des Athemmechanismus die Respiration als ein functionelles Maass für die Circulation zu betrachten.

Es ist selbstverständlich, dass wir nicht sämmtliche Aenderungen der Respiration auf eine circulatorische Ursache zurückführen dürfen. Denn bei einer selbstständigen Function, wie der Athmung, können naturgemäss Verhältnisse obwalten, die eine Abweichung für sich zur Folge haben müssen. Bei den engen Beziehungen, die zwischen Respiration und Circulation bestehen, werden aber auch solche von den Respirationsorganen ausgehenden Veränderungen, auf die Circulation zurückwirken. Das Umgekehrte wird der Fall sein, wenn die Circulation geschädigt ist, und die Respiration als circulatorischer Compensations- und Hülfsfactor in Thätigkeit tritt. Im Grossen und Ganzen werden wir uns mit zwei Hauptgruppen von respiratorischen Functionsänderungen zu beschäftigen haben:

1. Respirationsstörungen bei behinderter Athemmechanik,
   a) bei Hemmung der Athembewegungen:
      α) Lähmungen, Defecte der Athemmusculatur,
      β) Behinderung der Skelettbewegungen (Bechterew'sche Krankheit, Verknöcherung der Knorpel und der Gelenke des Thorax).



b) Verkleinerung der respiratorischen Oberfläche:
   α) Pneumonie, Tuberculose, Tumoren, Bronchiektasie, Carnification, Retraction, Höhlenbildung.
   β) Compression der Lunge von aussen (Hydro-, Sero-, Pyo-, Pneumothorax, Pleuralgeschwülste).

c) Erschwerung des Luftzutrittes durch Verengung der Luftwege: Glottiskrampf, Trachealgeschwülste, das Asthma bronchiale, Compression der Trachea oder der grossen Bronchien von aussen her (Struma retrosternalis, Mediastinalgeschwülste, Aneurysmen).

2. Respiratorische Veränderungen bei erschwerter Circulation:
   a) Klappenfehler, die das rechte Herz in Mitleidenschaft ziehen,
   b) Myocarderkrankungen,
   c) Emphysem mit Verödung zahlreicher Lungencapillaren.

Die nächste Frage, die sich bei der näheren Feststellung der pathologischen Beziehungen zwischen Respiration und Circulation aufwirft, ist die, inwiefern zwischen diesen beiden lebenswichtigen Functionen physiologisch ein Zusammenwirken besteht. Wie sehr wir auch mit der arteriellen Blutbeförderung im Klaren sind, so ist die Bewegung des venösen Stromes, besonders entgegen dem hydrostatisch wirkenden Drucke, weniger ausreichend erklärt. Es müssen bei der venösen Blutbeförderung Kräfte mitwirken, die unabhängig von der centralen Treibkraft, vom Herzen, der Circulation zu Hülfe kommen. Wir wollen hier nicht über das „periphere" Herz, die vis a tergo, den Einfluss der Muskelcontraction, auf die Blutströmung in Erwägung ziehen, sondern uns vor Allem mit den Druckverhältnissen im Thoraxinnern beschäftigen.

Die Lungen könnten, wenn sie nicht durch die während der Athmung in sie eindringende Luft entfaltet würden, nicht den in Inspirationsstellung sich befindenden vergrösserten Thoraxraum ausfüllen. Der Pleural-„raum" ist als luftleer zu betrachten, sodass er unter normalen Verhältnissen eigentlich gar keinen Raum bildet, da die endothelbedeckten beiden pleuralen Blätter, die Pleura visceralis und parietalis, dicht einander anliegen und sich bei der Respiration nur übereinander verschieben. Dieses Aneinanderkleben wird dadurch möglich, dass von aussen her auf die Pleura parietalis und von innen her auf die Pleura visceralis derselbe atmosphärische Druck wirkt. Von innen her herrscht aber nicht voll der atmosphärische Druck, sondern diesem Drucke wirkt die elastische Kraft des Lungengewebes entgegen, welche die Tendenz hat, das gespannte elastische Gewebe in den Zustand der völligen Entspannung zu bringen. Es wird also ein Theil des von innen wirkenden Druckes von der elastischen Kraft der Lunge verbraucht werden, und es wird dem zu Folge im Pleuralraum und in der Lunge eine Druckdifferenz bestehen, die von dem Spannungszustand des Lungengewebes abhängig ist; sie muss somit bei der Inspiration grösser sein als bei der Exspiration. Es ist selbstverständlich, dass dieser Druck selbst bei der tiefsten Exspiration nicht total verschwinden wird, da eine gewisse Lungenspannung vermöge der Residualluft und der gefüllten Gefässe stets vorhanden sein wird; er beträgt bei



forcirtester Exspiration noch immer 5 mm Hg. Wir haben also während der beiden respiratorischen Phasen stets eine Druckdifferenz zwischen Thoraxinnenraum und Aussenluft, doch wird diese Differenz je nach inspiratorischer oder exspiratorischer Stellung des Thorax verschieden sein. Diese Druckdifferenz ist zum ersten Male von Donders beschrieben und auch gleich in seiner Bedeutung für die Circulation erkannt worden.

Der Donders'sche Druck ist ein mächtiger Hilfsfactor der Circulation. Durch die ständig bestehende Differenz zwischen Alveolen- und Atmosphärendruck werden die Wandungen des Brustkorbes, sowie alle nicht im Pleuralsack sich befindlichen Organe unter höherem Druck stehen, als in den Alveolen vorhanden ist. Die Wirkung dieser Druckdifferenz wird nun um so grösser sein, je geringer der elastische Widerstand der Gewebe ist, auf welche dieser Druck einwirkt. Wir bemerken deshalb an dem knöchernen Skelett des Brustkorbes kaum Veränderungen, während an den von Weichtheilen gebildeten Intercostalräumen mit jeder Inspiration, also bei jeder Vergrösserung des Donders'schen Druckes, Einziehungen zu beobachten sind. Dasselbe gilt vom Zwerchfell. Dieses wird inspiratorisch also auch gegen den Donders'schen Druck arbeiten müssen. Bei Diaphragmalähmungen kommt deshalb eine paradoxe Bewegung zu Stande. Absolut analog verhalten sich sämmtliche Organe, die im Thoraxraum ausserhalb der Pleuralsäcke sich befinden, insbesondere das Herz, die grossen Gefässstämme und Lymphbahnen. Der negative Druck wird alle Organe in einer gewissen Spannung halten. Diese muss theils proportional der Druckdifferenz, theils proportional der Elasticität des Gewebes sein, auf welche sie einwirkt. So wie wir an dem Knochenskelett vermöge seines grossen elastischen Widerstandes keine Deformation wahrnehmen können, und an den weichen Aussenwänden des Brustkorbes die Druckdifferenz auffallende Veränderung hervorruft, so wird auch eine der Wandelasticität entsprechende Differenz entstehen zwischen den Veränderungen der Ventrikel und der Vorhöfe des Herzens, sowie auch zwischen den elastischen Arterien und den Venen. Je weniger elastisch das Gewebe ist, um so stärker muss die dehnende Wirkung des negativen Druckes sein, und somit um so ausgiebiger die saugende Kraft. Auf diese Weise ist zu verstehen, dass die dünnwandigen Venen das Blut aus der Peripherie ansaugen, dass sich die Vorhöfe ohne active Bewegung füllen. Es wäre aber falsch, wenn wir glaubten, dass diese Saugwirkung nur in der Inspiration besteht. De facto ist dies von einigen Forschern angenommen worden. So behauptete zum Beispiel Tigerstedt, dass die Saugwirkung bei fixirtem Brustkorbe nicht bestehen kann, weil eine dauernde Kraftwirkung durch eine statische Stellung unmöglich ist. Wir können gegen diese physikalisch richtige, aber für den lebenden Organismus nicht anwendbare Behauptung einwenden, dass der Donders'sche Aspirationsdruck deshalb stets wirksam bleiben muss, weil durch die Herzbewegung stets die angesaugten Blutmassen weiter befördert werden, und deshalb immer frische Blutmassen an deren Stelle aspirirt werden müssen. Die Blutbe-

wegung ist es, welche eine statische Einstellung unmöglich macht.

Es wird also durch die im Thorax herrschenden Druckdifferenzen im lebenden Körper stets ein Ansaugen von Blut erfolgen, und zwar in einer Intensität, die von der respiratorischen Phase abhängt. Das ist der Punkt, bei dem unsere physiologisch-pathologischen Betrachtungen einsetzen müssen.

Der Donders'sche Druck wird auf den kleinen Kreislauf durch die Vena pulmonalis, und auf den grossen Kreislauf (soweit diese zwei Begriffe eben zu trennen sind) durch die Venae cavae bezw. durch die entsprechenden Vorhöfe einwirken. Die Wirksamkeit muss, da, wie soeben gezeigt, der Donders'sche Druck continuirlich wirkt, von der Höhe der Druckdifferenz bei mittlerer Respiration, also von der respiratorischen Mittellage, und auch von dem Ausschlag der Druckdifferenz, also von dem respiratorischen Volumen abhängen. In beiden Fällen, also sowohl bei der Einstellung der Mittellage, wie bei der Grösse des respiratorischen Volumens wird die Entfaltung des intrathoracalen negativen Druckes von der Elasticität des Lungenparenchyms und von der Elasticität der Venenstämme und der Vorhöfe abhängen. Auf einen hypertrophischen Vorhof wird die Saugwirkung geringer sein, als auf einen schlaffen Vorhof, und der Donders'sche Druck wird bei derselben Mittellage grösser sein bei einer elastischen Lunge, als bei einem Emphysem.

Unter physiologischen Verhältnissen werden durch den Donders-schen Druck die Venae cavae und die anderen im Thoraxraum befindlichen Venen in einer gewissen ständigen Spannung gehalten. Der rechte Vorhof mit seinen nachgiebigen Wänden wird, wenn auch nicht in so hohem Maasse wie die dünnwandigen Venen, auch gespannt. Diese Spannung kann aber nur bei erschlafftem, d. h. bei einem sich in der diastolischen Phase befindlichen Vorhofe, merklich vorhanden sein. In der Systole wird natürlich der nur wenige Millimeter betragende Druck nicht genügen, um die Vorhofswand gespannt zu erhalten. Immerhin hat die Muskelcontraction gegen den Druck anzukämpfen. Je grösser aber der Donders'sche Druck ist, um so mehr muss von der systolischen Vorhofsarbeit zu seiner Bekämpfung verwendet werden, und wir sehen aus diesem Mechanismus, dass zwei der Circulation dienende Factoren, der Donders'sche Druck und die Vorhofsarbeit, sich im gewissen Sinne hemmen. Wir können es nun stets im Haushalt des Körpers beobachten, dass jede Compensation ihre Kosten hat, und dieses Gesetz sehen wir auch hier — je grösser die circulatorische Hülfsarbeit der Respiration, um so grösser die Arbeit des Vorhofes. Natürlich ist der Nutzeffect des Donders'schen Druckes grösser als die Kosten der Herzarbeit, sonst würde man doch von einer Hülfseinrichtung nicht reden können, doch sind pathologische Fälle möglich, wo eben die Schwäche des Vorhofes vorwiegt, und wo der Donders'sche Druck nicht fördernd, sondern hemmend einwirken kann. Im Allgemeinen können wir wohl sagen, dass in Fällen, wo der Donders'sche Druck aus



irgend einem Grunde gesteigert ist, eine Hypertrophie der Vorhöfe eintreten muss.

Verfolgen wir die Circulation von dem rechten Vorhof weiter, den Einfluss des Donders'schen Druckes berücksichtigend, müssen wir sagen, dass auch die Contraction des rechten Ventrikels von demselben beeinflusst wird (cf. S. 211). Der Druck in der Arteria pulmonalis beträgt ungefähr zwei Drittel des Aortendruckes, also ca. 60 mm Hg. Der Donders'sche Druck erreicht in der normalen Inspiration 10 mm, so dass zur Bewältigung dieses Druckes der rechte Ventrikel den sechsten Theil seiner Arbeit verwenden muss. Es ist ausserdem noch zu erwähnen, wenn es auch nicht wesentlich in Betracht kommt, dass die Ventrikel durch ihre Contraction die intrathoracale Druckdifferenz erhöhen. Dies ist leicht verständlich, wenn wir bedenken, dass durch die systolische Zusammenziehung an und für sich und durch die dadurch hervorgerufene Austreibung einer gewissen Blutmenge der Thoraxraum vergrössert wird, wodurch die Lungen sich zu dehnen gezwungen sind und dadurch den Donders-schen Druck erhöhen. Auf die Arteria pulmonalis wird zwar die intrathoracale Druckdifferenz wirksamer sein, als auf die viel elastischere und dickwandigere Aorta, aber diese Wirkung wird auf die Circulation keinen wesentlichen Einfluss ausüben. Ganz besonders aber wird der negative Druck auf die Capillaren der Alveolen wirken; je grösser der Druckunterschied, um so mehr werden sich die Capillaren ausdehnen müssen, um so geringer ist der Widerstand, und um so mehr wird die Leistung des rechten Herzens geschont. Wir werden also in allen Fällen, wo das rechte Herz geschädigt ist, als Compensation eine hohe Mittellage und ceteris paribus grosses Athemvolum zu erwarten haben. Aber wir wollen schon hier betonen, dass eine hohe Mittellage oder ein vergrössertes respiratorisches Volumen kein unbedingtes Maass für die Erhöhung des Donders'schen Druckes ist, denn bei einem weniger elastischen Lungenparenchym wird weder die Erhöhung der Mittellage, noch das vergrösserte Athemvolumen im Stande sein, den Donders'schen Druck entsprechend zu erhöhen.

Die Rückströmung des Blutes von der Lunge nach dem linken Vorhof wird bei vergrösserter intrathoracaler Druckdifferenz am meisten befördert. Hier wird einerseits bei breiten Lungencapillaren die vis a tergo vom rechten Ventrikel her noch recht wirksam sein, andererseits ist die Spannung der dünnwandigen Vena pulmonalis eine continuirliche und ergiebige, und auch die Saugwirkung auf die in der Diastole erschlafften Wände des linken Vorhofes ist eine relativ grosse. Die wirksamste Kraft für die weitere Beförderung des Blutes in der Vena pulmonalis wird, wie wir später noch näher auseinandersetzen müssen, in der Exspiration zu suchen sein. Den geringsten Einfluss übt der Donders'sche Druck auf die Weiterbeförderung des Blutes aus dem linken Ventrikel.

Eine Zusammenfassung des Gesagten ergiebt, dass also die Lunge nicht nur Luft, sondern auch Blut athmet, dass die Erhöhung des Donders'schen Druckes bei elastischem Lungengewebe eine Erleichterung für die Circulation darstellt, und dass



wir in der intrathoracalen Druckdifferenz einen wesentlichen Hilfsfactor für die Circulation besitzen. Dass dieser circulatorische Hilfsfactor auch compensatorisch wirksam ist, dafür sprechen nicht nur die thatsächlichen Aenderungen der respiratorischen Mittellage, d. h. die höhere elastische Spannung des Lungengewebes in Fällen, in denen eine Entlastung der Herzarbeit durch pathologische Veränderungen nöthig geworden ist, sondern auch solche unter physiologischen Verhältnissen dort, wo es sich darum handelt, an den Körper gestellte Mehrforderungen zu decken, also bei der Muskelarbeit. Aus den hier mitgetheilten Versuchen geht klar hervor, dass, sobald der Körper Arbeit zu leisten hat, sofort sowohl die respiratorische Mittellage, wie auch das Athemvolum zunimmt. Es ist natürlich die Frage schwer zu entscheiden, ob bei dieser respiratorischen Functionsänderung noch anderen Bedürfnissen des Körpers eine grössere Rolle zukommt, als die der Erleichterung der Circulation. Jedenfalls liegt hierin ein Factor, von welchem aus wir, wie ich glaube, nutzbringend die Wechselbeziehungen zwischen Circulation und Respiration betrachten können.

Es ist selbstverständlich, dass wir bei der Erhöhung der respiratorischen Mittellage unter Zunahme des Athemvolumens bei grösseren körperlichen Anstrengungen die Vergrösserung der respiratorischen Oberfläche, die absolute oder relativ erhöhte alveoläre Sauerstofftension und somit die besseren Bedingungen für die Sauerstoffzufuhr und Kohlensäureabgabe nicht unterschätzen dürfen. Für die meisten pathologischen Fälle aber wird diese Forderung gewiss gegenüber der circulatorischen Compensation in den Hintergrund treten.

Wir müssen demnach ganz allgemein zwei Fragen auseinanderhalten: 1. Wie verhält sich der Donders'sche Druck bei Veränderungen des Circulationsapparates und 2. wie verhält sich die Circulation bei Veränderungen des Respirationstractus? Die erste Frage haben wir im Vorhergehenden im Allgemeinen erörtert. Specieller wollen wir bei der systematischen Besprechung der einzelnen Krankheiten darauf eingehen. Was die zweite Frage anbelangt, so müssen wir diejenigen Krankheitsgruppen, bei denen eine Respirationsveränderung durch Einschränkung der respiratorischen Oberfläche verursacht wird, trennen von denjenigen, bei welchen der Luftzutritt bei sonst normalem Lungengewebe behindert ist, dann von solchen, bei denen die Lungenspannung zugenommen hat (Asthma bronchiale), ferner von denen, bei welchen die Lungenelasticität abgenommen hat, und endlich von solchen, bei denen durch Versteifung des knöchernen Thorax die Athembewegungen gehemmt sind.

Bei Verengerung der Luftwege unterscheiden wir zwei Grade, eine absolute und eine relative. Relativ eng wird der Respirationsweg, wenn der Luftbedarf allzu gross wird, also z. B. bei hochgradiger Arbeitsdyspnoe. Wir sehen in beiden Typen neben allen anderen äusseren Zeichen des dyspnoischen Athmens bei jeder Inspiration die Intercostalräume sich einziehen. Dies ist ein Zeichen dafür, dass durch die forcirte und im Gegensatz zur Norm nicht allmählich sich verstärkende Muskelthätigkeit die Inspirationsmuskeln fast momentan und mit äusserster Anstrengung in Function treten. Durch diese plötzliche inspiratorische Ein-

stellung des Thorax tritt auch momentan die höchste intrathoracale Druckdifferenz auf, und es muss die Strömungsgeschwindigkeit der aspirirten Luft eine viel grössere werden als beim ruhigen Athmen. Dieser Typ der Athmung hat aber zur Folge, dass die Venen leer gepumpt werden, und dass es zu einer arteriellen „Stauung“ kommt, als deren Ausdruck wir thatsächlich eine Erhöhung des Blutdruckes beobachten. Wenn wir einem Versuchsthier die Trachea mit einer Klemmschraube verengen, so finden wir eine Blutdrucksteigerung, die bis 10 mm betragen kann. Wir finden in klinischen Fällen von hochgradiger Stenose der Luftwege, wie es bei der Diphtherie, bei croupösen Erkrankungen des Respirationstractus vorkommt, leere Venen und ein eigentümliches Hautcolorit, welches man als arterielle Cyanose bezeichnen könnte; es scheint doch durch die mangelhafte Lüftung des Blutes hervorgerufen zu sein. Das Herz und besonders die Vorhöfe und grossen Venenstämme sind überfüllt, auch die Lungen, wie die Obduction dieser Fälle zeigt, sehr blutreich. Die circulatorischen Veränderungen müssen hier als directe Folgen des respiratorischen Hindernisses angesehen werden. Das Primäre ist eben der Sauerstoffhunger. Gegenüber diesen Fällen konnten wir Kranke beobachten, bei denen weder in den Lungen eine Einschränkung der respiratorischen Oberfläche vorhanden war, noch in den luftzuleitenden Wegen eine Stenose die Athmung gehindert hat, und doch die inspiratorische Einziehung, sowie angestrengteste Thätigkeit der Auxiliärmusculatur sich fand, mit einem Worte, der Typ der Stenosenathmung, und nicht etwa derjenige der cardialen Dyspnoe in Erscheinung trat. Bei solchen Kranken war stets eine sehr hochgradige Herzschwäche vorhanden. Die Entstehung dieser Art von Respirationsstörung ist am ungezwungensten durch die Annahme zu erklären, dass hier die Athmung einfach als circulatorischer Hilfsfactor in stärkere Action zu treten gezwungen ist. Dass diese Voraussetzung richtig ist, beweist, dass bei solchen Kranken nicht eine oberflächliche dyspnoische Athmung bei höchstgradiger inspiratorischer Einstellung des Thorax besteht, sondern dass das Athemvolumen mitunter sehr gross ist, und dass die respiratorischen Bewegungen des Thorax sehr ausgiebige sind. In diesen Fällen finden wir naturgemäss keinen absolut hohen Blutdruck, sondern, als einen Beweis für die Richtigkeit unserer Annahme, sehr hohe respiratorische Blutdruckschwankungen.

Beim Asthma cardiale sind die Verhältnisse diesem letztbeschriebenen Zustand ähnlich. Das Asthma cardiale nur als den Ausdruck einer Circulationsstörung des kleinen Kreislaufes anzusehen, wäre falsch. Wenn wir den Lufthunger bloss durch reflectorische Vorgänge erklären, welche durch die Kohlensäureüberladung des Blutes in Folge der mangelhaften Blutbewegung central ausgelöst sind, so ist damit das Wesen der cardialen Dyspnoe nicht erschöpft. Die cardiale Dyspnoe ist nicht nur ein nebenherlaufender Reflex, sondern auch die Compensation für die Schwäche sowohl des Herzens, als auch des ganzen Circulationssystems. Die kräftigsten normalen Beförderer der venösen Blutbewegung fehlen, und da tritt wiederum die Respiration ein: die Mittellage wird erhöht, die elastische Spannung

des Lungenparenchyms ist ständig grösser, der Donders'sche Druck demzufolge auch höher eingestellt. So geschieht die Aspiration des Blutes von der Peripherie zum Herzen leichter und ausgiebiger. Solange noch das linke Herz fähig ist, das ihm zugeführte Blut weiter zu befördern, ist das circulatorische Gleichgewicht angenähert erhalten; sobald aber das linke Herz erlahmt, wird die Compensation durch den Donders'schen Druck zur Schädlichkeit, — es kommt zur Stauung im kleinen Kreislauf: in den durch die hohe Mittellage erweiterten Capillaren wird die Circulationsgeschwindigkeit gering, und es droht schliesslich Lungenödem.

Bei Affectionen, wo die respiratorische Oberfläche wesentlich eingeschränkt ist, wie solche die Pneumonien (die acuten oder chronischen), die Lungentumoren, Cavernen, Abscesse, Mycosen, der Pneumothorax, die Flüssigkeitsansammlungen im Thorax etc. darstellen, ist ein solches Verhalten der Respiration natürlich, welches die Sauerstoffzufuhr in genügender und verhältnissmässig leichter Weise vor sich gehen lässt. Es werden hierzu die respirirenden Lungentheile gedehnt, also in starker inspiratorischer Stellung gehalten, dadurch wird die respiratorische Oberfläche vergrössert, ebenso auch der Donders'sche Druck. Die Capillaren im respirirenden Gebiet werden weit und durch das Zusammenwirken dieser Factoren das Leben erhalten. In den Lungenpartien aber, die nicht respiriren, wirkt der Donders'sche Druck nicht, demzufolge wird im noch respirirenden Gewebe das meiste Blut angesaugt werden. Aus den Versuchen von Loewy und v. Schroetter, die durch einen Tamponkatheter eine Lunge aus der Respiration aus einem anderen Grunde ausgeschaltet haben, geht hervor, dass die Sauerstoffaufnahme des Körpers in der Minute durch die Reduction der respiratorischen Oberfläche nicht um die Hälfte geringer wurde. Es ist dies nur so möglich, dass durch die respirirende eine Lunge zweimal so viel Blut in der Zeiteinheit strömt wie unter normalen Verhältnissen. Auch deshalb wird in diesem Falle durch die gesunde Lunge eine grössere Menge Blut durchgeflossen sein als in der Norm, weil der Donders'sche Druck in der abgesperrten Lungenhälfte sogar grösser sein musste, als in der athmenden Lungenhälfte. Es hat sich also die Circulation im kleinen Kreislauf dem Sauerstoffbedürfniss angepasst. In den Fällen aber, wo die Alveolen entweder zu Grunde gegangen sind, oder mit irgend einem entzündlichen Produkt ausgefüllt sind, oder wo die Compression der Lunge von aussen her erfolgt ist, herrscht keine intraalveoläre Druckdifferenz, die Circulation muss in diesem Gewebe eine viel geringere sein, als in den respirirenden Lungentheilen. Für die gesunden Lungentheile wird aber die Circulation, wie in den Versuchen von Loewy und v. Schroetter, sich nach dem Sauerstoffbedürfniss des Körpers einstellen, es wird um so viel mehr Blut durch die athmenden Lungenpartien fliessen müssen, je grössere Lungenflächen ausgefallen sind. Für diese Blutmengen werden aber selbst die erweiterten Capillaren eine relative Enge darstellen, die durch das rechte Herz bewältigt werden muss. Das ist der eine Grund, warum das rechte Herz hypertrophirt. Ein anderer liegt eben darin, dass der Donders'sche Druck auf die im krankhaften Gewebe eingebetteten Capillaren nicht



wirken kann, diese letzteren sich nicht anpassen können und so einen erhöhten Widerstand für die Circulation bilden, wenn auch nach den Gesetzen der Stromvertheilung unter diesen Verhältnissen nicht allzu viel Blut durch die Gefässe der gepressten Lungentheile strömen wird. Das Blut fliesst natürlich nach dem Orte des geringeren Widerstandes, weniger nach den durch die Respiration unbeeinflussten engen Capillaren des kranken Gewebes. Zu alledem kommt, dass über der verdichteten Stelle die Inspirationsbewegungen des Thorax eingeschränkt oder sogar total aufgehoben sind, so dass ein respiratorischer Druckunterschied gar nicht resultiren kann.

Das Zustandekommen des sog. Rauchfuss'schen Dreiecks in Fällen von Pleuritis exsudativa ist ungezwungen ebenfalls durch die intrathoracalen Druckverhältnisse zu erklären. Wir wissen, dass das Vorhandensein des Rauchfuss'schen Dreiecks als differential-diagnostisches Moment in Frage kommt bei der Diagnose der Flüssigkeitsansammlung im Thorax gegenüber der pneumonischen Infiltration der Lunge. Das Dreieck ist bei Pleuritiden an der gesunden Seite rückwärts neben der Wirbelsäule zu finden, und zwar so, dass die Basis des Dreieckes nach unten in der Höhe des Ursprunges des Diaphragma, die Spitze mit der Höhe des Exsudates der anderen Seite abschneidet.

Der Donders'sche Druck wird bei Ausschaltung eines Lungenflügels grösser sein als in der Norm; denn den ungeschädigten Partien obliegt allein die Aufgabe der Sauerstoffversorgung. Die gesunde Lunge wird eine höhere Mittellage einnehmen, das Lungengewebe wird besser gespannt, der Donders'sche Druck wächst. Nun haben wir gesehen, dass dieser Druck auf alle im Innern des Thorax sich befindenden Organe wirkt, und so natürlich auch auf das Mediastinum (anticum) und besonders auf den unteren Theil desselben. Das Mediastinum bewegt sich gleichzeitig wie eine Thür in den Angeln und wie ein Pendel. Hinten ist es, wie Experiment und pathologische Erfahrung lehren, unbeweglich. Auch im oberen Theil, wo sich die retrahirte Lunge befindet, wird noch durch den vorhandenen Lungen„stumpf“ gewissermaassen das Gleichgewicht gehalten, in den Partien aber, von denen die Lunge abgehoben ist, wird er wirksam sein. Die Wirkung wird von dem gestützten Punkt, also von dem unteren Rand des Exsudates abwärts immer grössere Dislocation geben, und es wird demzufolge durch die percussorische Projection des Mediastinum anticum, der Flüssigkeit und des mitverlagerten Herzens auf die rückwärtige Thoraxwand das beschriebene Dreieck entstehen. Wir dürfen uns das etwa vorstellen wie beim Pendel: mit der Entfernung von dem Ausgangspunkt wächst auch die Entfernung von der Mittellinie. Der Stützpunkt für das Mediastinum ist eben die Stelle, wo die Lunge noch das Gleichgewicht hält. Dieser Auffassung entsprechen auch die Versuche von Steirer und Siegel, die regelmässig gefunden haben, dass bei Injection von Gelatine in dem Interthoracalraum der einen Seite die Gelatine in die unbeschädigte Thoraxhälfte hinüber wanderte, als ein Zeichen des Ueberwiegens des Aspirationsdruckes in der gesunden Lungenhälfte.

Es ist natürlich, dass bei der Pneumonie eine Verschiebung des



Mediastinums nicht zu Stande kommen kann. Bei der Pneumonie liegen die pleuralen Blätter aneinander, das pneumonische Gewebe ist wenig elastisch und kann somit selbst durch den vergrösserten Donders'schen Druck in der functionirenden Lungenhälfte wenigstens nicht merklich gezerrt werden.

Wie ändern sich die Verhältnisse beim Pneumothorax? Tritt Luft in den Pleuralraum resp. besteht eine freie Communication zwischen Pleuralraum und Aussenluft, so kann natürlich keine Druckdifferenz bestehen bleiben, das elastische Lungengewebe wird nicht in Spannung gehalten und nimmt die Ruhestellung ein — die Lunge retrahirt sich gegen ihren starrsten Punkt, den Hilus zu. Die Capillaren werden sich in dem Lungenstumpf zusammenziehen, und die Blutversorgung wird spärlich. Dem gegenüber wächst durch die vergrösserte Mittellage die intrathoracale Druckdifferenz in der respirirenden Seite und es werden alle Organe des Thorax gegen die respirirende Hälfte gezogen. Wir haben es also in diesen Fällen nicht mit einer Verdrängung, was doch physikalisch garnicht verständlich wäre, sondern mit einer Heranziehung zu thun. Auch in diesen Fällen beobachten wir die Verschiebung des Mediastinums, aber diese Verschiebung geschieht in toto, weil hier ein Stützpunkt oben fehlt, ohne den ein Dreieck, ähnlich dem Rauchfuss'schen bei der Pleuritis, nicht zu Stande kommen kann.

Wenn bei der Entstehung des Pneumothorax es nicht zum Verschlusse des Ventils kommt, so gelangt mit jedem Athemzug — so sagt es die herrschende Lehre — Luft in den Thoraxraum. Diese Ansicht ist jedoch sicher falsch. Es kann im Thoraxraum nur zu einem mässigen Ueberdrucke gegenüber dem atmosphärischen Druck kommen. Das blos gegen den Thoraxraum durchlässige Ventil kann nur so lange Luft hereinlassen, als in der inspiratorisch maximal gedehnten Thoraxhälfte der Druck mit dem atmosphärischen Druck gleich ist. Schliesst das Ventil nach aussen ab, so kann nur exspiratorisch ein positiver Druck herrschen, inspiratorisch ist weder ein negativer, noch positiver Druck vorhanden. Bei einer stabilisirten Dislocation des Mediastinums sind wir also gezwungen, nach einem constant wirkenden Grunde zu fahnden, und dieser ist in dem erhöhten negativen Druck der gesunden Seite gegeben, so dass wir in jedem Falle vom Pneumothorax nicht von einer Verdrängung, sondern wiederum von einem Ansaugen sprechen müssen. Auch beim Pneumothorax wird die Circulation derartig verändert, dass dem rechten Herzen eine grössere Arbeit auferlegt wird, denn es muss doch durch die gesunde Lunge zweimal so viel Blut fliessen; also selbst bei der durch den Donders'schen erhöhten Druck bedingten Erweiterung der Capillaren wird wegen der grösseren Blutmenge, die durch die Lunge getrieben werden muss, eine relative Enge der Gefässe bestehen, es wird der Druck im kleinen Kreislauf höher werden, und es muss das rechte Herz demzufolge stärker arbeiten. Wir finden auch entsprechend diesen Verhältnissen bei den in Frage stehenden Fällen stets ein hypertrophisches bezw. erlahmtes rechtes Herz als den Ausdruck der Ueberanstrengung dieses Herzabschnittes. Venöse Stauungen können beim Pneumothorax



fehlen, ja wir finden sogar sehr häufig eine „arterielle Stauung“. Machen wir einem Hunde einen künstlichen Pneumothorax, so entsteht im ersten Moment eine Drucksenkung, als ein Zeichen, dass das Blut nach dem Thorax gesaugt und in den Venen aufgestapelt worden ist; dieser Drucksenkung folgt alsbald die Drucksteigerung als ein Zeichen der Ueberfüllung der Arterie.

Bei sämmtlichen Krankheiten, wo ein Theil der Lunge zur Aufnahme von Luft unfähig wird, ist der intrathoracale Druckunterschied gesteigert. Wir finden, dass das Athemvolumen selbst in Fällen, wo die eine Lunge total ausgeschaltet ist, nicht abnimmt. Das ist nur möglich, wenn die gesunde Lunge mehr athmet, also wenn die Lunge stärker gespannt ist. Es ist deshalb bei tuberculösen Destructionen, bei Pneumonie, bei Tumoren und Abscessen der Lungen stets der Donders'sche Druck vermehrt, und es ist aus den bereits erörterten Gründen das rechte Herz stets über die Norm in Anspruch genommen.

Genau wie die zu geringe intrathoracale Druckdifferenz hat auch die übergrosse ihre Gefahr. Sehen wir uns den Habitus phthisicus an, so ist bei diesem das Lungenorgan im Verhältniss zum Herzen gross. Das Tropfenherz ist ein integrirendes Symptom des asthenischen Habitus. Alle compensatorischen Circulationseinrichtungen müssen bei einer derartigen constitutionellen Schwäche in Action treten, und nicht zum mindesten wird der Donders'sche Druck der Circulation zu Hilfe eilen.

Soviel als Einleitung über allgemeine Gesichtspunkte zur Rechtfertigung des Interesses, welches wir der Respiration als circulatorischem Hilfsfactor entgegenbringen müssen. Selbstverständlich sind in unserer Arbeit die Verhältnisse nicht ausser Acht gelassen worden, die sonst noch bei der Respiration in Betracht kommen. Viel liegt über diese wichtige Frage in der Literatur noch nicht vor, und wenn wir auch die älteren Untersuchungen einer Revision unterzogen haben, so geschah dies, weil die früheren Befunde mit einer oft mangelhaften Methode gewonnen wurden, die einer scharfen Kritik nicht mehr Stand halten können. Ich meine damit nicht etwa die Spirometrie, die sich doch lediglich nur mit der Feststellung der Vitalcapacität beschäftigt, sondern besonders die Residualluftbestimmung, die durch die verfeinerte und die vereinfachte gasanalytische Methodik nunmehr kein den Physiologen reservirtes Forschungsgebiet bildet, sondern in der Klinik ohne Weiteres anwendbar ist. Wenn meine Arbeit nicht eine die ganze Pathologie umfassende Schilderung der respiratorischen Verhältnisse enthält, so muss dies durch den Umstand entschuldigt werden, dass hier zum ersten Male versucht wurde, diese wichtige physiologische und pathologische Frage systematisch zu erforschen.

Zur Beantwortung der von uns gestellten Fragen mussten wir mit einer speciellen Methodik die respiratorischen Volumina, d. h. die Residual-, Complementär- und Reserveluft feststellen, um dadurch die Vital-, Mittel- und Totalcapacität ermitteln zu können. Bevor wir auf unsere Versuchsergebnisse näher eingehen, wollen wir die von uns gebrauchte Methodik näher beschreiben.

II. Untersuchungsmethodik.

Die Methodik der Lungenvolumenmessung stammt von Hutchinson[1]), der zu diesem Zwecke ein gewöhnliches Glockengasometer, welches mit Wasser abgedichtet und durch ein Gegengewicht äquilibrirt war, benutzt hat. Diese primitive Form der Messung wurde später auch von Wintrich[2]), Panum[3]), Arnold[4]) u. A. angewendet. Die mit diesem Instrument, welches schon von Hutchinson den Namen Spirometer erhielt, gewonnenen Zahlenwerthe leiden alle an dem grossen Fehler, dass sie ohne Angaben des Druckes und der Temperatur veröffentlicht wurden. Da es sich bei den spirometrischen Untersuchungen um Messungen handelt, die festzustellen suchen, wie gross das respirirte Luftvolumen in den Lungen, also bei Körpertemperatur, ist, so muss, um richtige und den thatsächlichen Verhältnissen entsprechende Werthe zu bekommen, stets das Versuchsergebniss auf die Körpertemperatur bei dem herrschenden Drucke reducirt werden. Die Vernachlässigung dieser Factoren kann Fehler bis zu 20 pCt. des Werthes (bei aussergewöhnlichen Verhältnissen noch mehr) verursachen. Es ist Lovén[5]) gewesen, der als Erster das Spirometer so verbessert hat, dass eine Reduction der gewonnenen Werthe vorgenommen werden konnte.

Der klassische Spirometerversuch von Hutchinson war Folgender: Das Individuum athmete bei zugeklemmter Nase durch ein passendes Mundstück und wurde aufgefordert, so tief wie möglich aus- und dann an dem Spirometer einzuathmen. Hutchinson theilte die so gewonnenen Resultate in folgende Theile ein und gab ihnen die noch heute gebräuchliche Benennung: 1. Zurückbleibende (Residual-) Luft, die selbst bei tiefster Exspiration in den Lungen bleibt und nicht entfernt werden kann, 2. die zurückgehaltene (Reserve-) Luft, welche zwar ausgetrieben werden kann, aber doch bei gewöhnlichem Athmen in der Lunge bleibt, 3. die geathmete (Breathing-) Luft, welche bei der gewöhnlichen Athmung bewegt wird, 4. die ergänzende (Complementär-) Luft, welche noch bei forcirter Inspiration aufgenommen werden kann. Die Athmungscapacität (Vital Capacity) ist die Summe von Reserve-, geathmeter und Complementär-Luft, im Gegensatz zur Lungencapacität, die alle 4 Grössen zusammenumfasst.

Die Aenderungen der Mittellage sind zuerst von Lovén (l. c.) untersucht worden. Bei seinem Verfahren athmete das Versuchsindividuum durch einen Klappenventilapparat und zwar so, dass das Inspirations- und Exspirationsventil von resp. zu je einem Spirometer führte. Beide Spirometer, die je ein Fassungsvermögen von 12 Litern hatten, schrieben ihre Bewegungen auf eine rotirende Trommel auf. Da die Volumina der

1) Hutchinson, Medico-Chirurg. Transact. 1846. Vol. 29. p. 137; übersetzt von Samosch, Braunschweig 1849.

2) Wintrich, Krankheiten der Athmungsorgane in Virchow's Handbuch. 1857. Bd. 4.

3) Panum, Pflüger's Archiv. 1868. Bd. 1. S. 150.

4) Arnold, Ueber die Athemgrösse des Menschen. Heidelberg 1857.

5) Tigerstedt, Arbeiten von Chr. Lovén. Leipzig 1906.



Spirometer bekannt waren, liess sich aus den Diagrammen die Luftmenge berechnen, die während der Zeiteinheit ein- resp. ausgeathmet wurde. So konnte Lovén die Aenderungen in der Lungenfüllung beobachten und die Einwirkung der verschiedenen Körperstellungen auf die respiratorische Mittellage studiren. Die geringe Grösse des Spirometers stand einer Ausdehnung der Versuchszeit hindernd im Wege, und wir wissen heute, dass die Aenderungen der Mittellage sich nicht immer sofort, sondern erst nach längerer Zeit einstellen, so dass wir aus diesem Grunde die Lovén'schen Versuche für nicht vollgiltig betrachten können. Das Lovén'sche Verfahren liesse aber, selbst wenn es eine Vervollkommnung erfahren würde, nur Differenzen in der Mittelcapacität er-

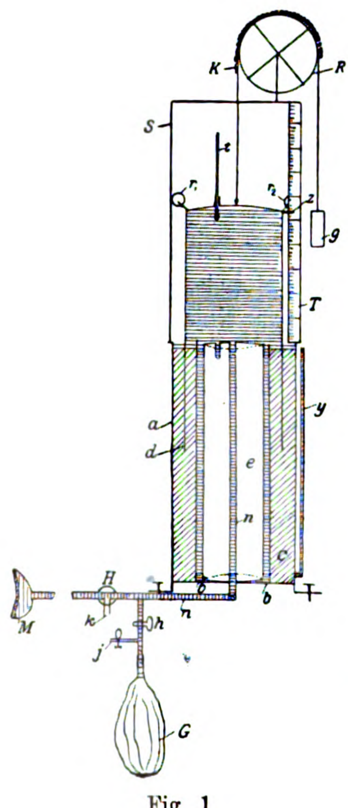


Fig. 1

kennen, die durch momentane Einwirkungen hervorgerufen werden; Vergleichswerthe für die Mittellageänderungen durch langsam wirkende Eingriffe oder nach dem Auftreten pathologischer Veränderungen könnten sie nicht liefern.

Das von uns gebrauchte Spirometer ist in Fig. 1 abgebildet und im Wesentlichen nach den Principien von Bohr gebaut, erfuhr aber einige Verbesserungen, die besonders dazu dienen, um den Spirometer für Residualluftbestimmungen brauchbarer und genauer zu gestalten. Das in unserer Klinik gebrauchte Spirometer zeigt die Fig. 3. Der auf regulirbaren Schrauben ruhende Metallcylinder hat eine äussere Wand *a* und eine innere Wand *b*, so dass eigentlich zwei Cylinder concentrisch

in einander angeordnet sind. In dem äusseren Raum kann sich eine oben geschlossene Metallglocke *d* bewegen, die durch das in *c* befindliche Wasser abgedichtet ist. Diese Metallglocke hängt an einer Kette *K* und ist grob durch das Gewicht *g* äquilibrirt, in dem die Kette sich in der Mulde eines Rades *R* bewegt. Die feinere Aequilibrirung, die durch den in verschiedenen Höhen verschieden grossen Auftrieb des beweglichen Cylinders nöthig ist, wird durch kleine Gewichte, die sich an der Kette befinden, bewerkstelligt. Der Cylinder bewegt sich mittelst der Räder *r* und *r/2* an den Stangen des Metallrahmens *S*, an welchem übrigens auch das Rad *R* angeordnet ist. In dem Cylinder ist ein Thermometer angebracht, das die Temperatur der in dem Cylinder befindlichen Luft anzeigt. Von aussen führt ein 2,5 cm breites Rohr *n* in das Spirometer, welches am Boden des inneren Cylinders *b* mündet. Die Fortsetzung dieses Rohres bildet quasi das Rohr *n*, welches den sonst überall geschlossenen und den Raum des Cylinders *b* fast vollkommen ausfüllenden Cylinder *e* durchbohrt und ebenfalls einen Durchmesser von 2,5 cm hat. Wenn die Glocke total heruntergedrückt ist, so befindet sich aussen in den schädlichen Räumen (die Zuleitungsröhre, das Rohr *n*, der Zwischenraum zwischen *e* und *b*, der oberste gewölbte Theil der Glocke und derjenige Theil der Glocke, der von der Wasserdichtung in *c* nicht gefüllt ist) keine Luft. In dieser Stellung zeigt der Zeiger *Z* an der Scala *T* den Nullpunkt. Die Scala zeigt die Füllung des Spirometers mit 100 ccm Genauigkeit an. Das Rohr *m* hat ein T-förmiges Ansatzstück, welches nach aussen communicirt. Der Luftweg kann mittelst des T-Hahnes *H* so verändert werden, dass er das eine Mal die an der Maske *M* geathmete Luft in das Spirometer leitet und so die äquilibrirte Glocke hebt und das andere Mal die Luft nach aussen geathmet werden kann.

Diese Einrichtung genügt zur Bestimmung der Complementär-Reserveluft resp. der Vitalcapacität. Der Versuch gestaltete sich dann folgendermaassen:

Das Versuchsindividuum athmet an der Maske. Die Maske ist so construirt, dass sie die Nase und den Mund fast und an das Gesicht luftdicht in der Weise schliesst, dass der durch einen weichen, aufblähbaren oder noch besser mit Glycerin gefüllten Gummischlauch gebildete Rand mittelst einer Schnalle an das Gesicht gepresst wird. Die Athmung wird durch die Maske nicht gehemmt, und es kann damit sowohl durch die Nase als durch den Mund geathmet werden. Wenn wir einige Male durch den nach aussen communicirenden Hahn haben athmen lassen, so stellt sich bald der reguläre Athmungstyp ein. Ist die Athmung normal, so drehen wir den Hahn um, und jetzt respirirt die Versuchsperson in die Glocke, wobei wir die Athemmenge an der Scala durch den Zeiger *Z* ablesen können. Wir können die Athemmenge und gleichzeitig den Athmungstyp registriren, indem ein Schreibhebel an dem Zeiger angebracht wird, und wir vor dem Zeiger ein berusstes Blatt Papier an der Kymographiontrommel rotiren lassen. Die Hülle der Athmungswellen ist gleich der Menge der geathmeten Luft, gemessen an der geaichten Scala *T*.



Ist die Athemmenge in 2 oder 3 Respirationsbewegungen festgestellt, so lassen wir die Person maximal exspiriren und maximal inspiriren, wodurch die Reserve- bezw. die Complementärluftmengen aufgeschrieben werden, beide zusammen ergeben dann die Vitalcapacität. Wenn die Temperatur an dem Thermometer des Spirometers abgelesen und der Barometerdruck bekannt ist, so ist ohne Weiteres das Luftvolumen, welche die respirirte Luft in den Lungen, also bei 37° Körpertemperatur eingenommen hat, zu berechnen. Die Reduction der Gasvolumina geschieht nach folgender Formel:

$$\text{Volumen bei } 37^0 = \frac{v\,(p - e)\,(37 - t)\,(1 + a)}{p - e_1},$$

wobei v = abgelesenes Gasvolumen, p = Barometerstand in mm Hg, e = Wasserdampftension bei abgelesener Temperatur, a = der Ausdehnungscoefficient der Gase, t = die abgelesene Temperatur, e_1 = die Wasserdampftension bei 37° bedeutet.

Wenn wir die respiratorische Mittellage genau bestimmen wollen, so ist es unumgänglich nöthig, auch die Residualluft genau abzumessen.

Die ersten Residualluftmessungen sind an Leichen vorgenommen worden. Es ist klar, dass eine Compression der Lungen in der Leiche in so vollkommener Weise, wie sie durch die active Exspiration geschieht, nicht ausgeführt werden kann, dazu kommt noch, dass bei der Exspiration sicher noch die Musculatur der Bronchien eine Rolle spielt. Es ist nach den bei Gesunden gefundenen Zahlen sehr wahrscheinlich, dass sich im Lebenden die Alveolen vollkommen entleeren können und die Residualluft nur diejenige Luftmenge darstellt, die die starren klaffenden grösseren Bronchien ausfüllt. Jede Angabe der Residualluft, die an Leichen gewonnen wurde, verdient aus diesem Grunde keine Beachtung, und die Untersuchungen Godwyn's, die bereits im Jahre 1788 in London und 1790 in Leipzig erschienen sind, sowie die Messungen von Jacobson[1]) (1888) haben nur höchstens historisches Interesse.

Die indirecten Methoden der Residualluftbestimmung lassen sich in zwei grosse Gruppen theilen: 1. In die pneumatometrische und 2. in die sogen. Gasmischungsmethode.

Harlesz[2]) gab eine Methode zur Residualluftbestimmung an, die auf dem Boyle-Mariotte'schen Gesetz beruht. Er lässt das Versuchsindividuum aus einem starrwandigen, mit einem Manometer versehenen Gefäss einathmen. Da verhält sich der im Gefäss vor dem Athmen vorhandene Druck p zu dem nach der Athmung vorhandenen Drucke $p - d_p$ wie das durch das Einathmen vergrösserte Thoraxvolumen $v + d_v$ zum Originalvolumen des Thorax v. Wenn, bei der Inspiration aus dem Gefässe, der Thorax nur die Residualluft enthielt, kann diese nach der Gleichung: $v = \frac{d_v\,(p - d_v)}{d_p}$ berechnet werden. Ueber die Resultate, die mit dieser Methode gewonnen wurden, kann nichts gesagt werden, da sie meines Wissens niemals praktisch angewendet wurde.

1) Jacobson, Pflüger's Archiv. 1888. Bd. 43. S. 236.
2) Harlesz, Münch. Gelehrte Anzeigen. 1854. Bd. 93.



Ein dem Harlesz'schen ähnliches Verfahren hat Gad[1]) ausgearbeitet. Gad stellte die Versuchsperson in einen luftdichten Kasten. Während der Patient nach tiefster Exspiration an einem, mit dem Kasteninneren communicirenden Manometer inspirirte, registrirte der ebenfalls mit dem Kasten in Verbindung stehende Volumschreiber die Thoraxerweiterung. Aus der Druckabnahme und Volumenzunahme lässt sich die Residualluft berechnen. Die Methode ist theoretisch sicherlich richtig, aber praktisch haften ihr grobe Fehler an, die durch die Inconstanz der Kastentemperatur und durch die mit in Berechnung gezogene Aenderung der Darmgase bedingt sind.

Pflüger[2]) wollte die Residualluft bestimmen, indem er nach tiefster Exspiration ein bestimmtes Luftquantum ansaugte und gleichzeitig die dadurch entstandene Druckerniedrigung im Lungenraum beobachtete. Die von Kochs[3]) publicirten Werthe sind viel zu klein und sicher falsch, was auch bei näherer Ueberlegung nicht überraschen kann, da diese Methode nur für einen starrwandigen Raum Anwendung finden kann, aber nicht für Raumbestimmungen brauchbar ist, bei welchen die Wand elastisch ist und von einer absoluten Ruhigstellung keine Rede sein kann.

Die Gasmischungsmethode ist zuerst von Davy[4]) 1803 entdeckt worden. Davy ging von der tiefsten Exspirationsstellung aus, und liess sieben Mal hinter einander schnell in einem mit Wasserstoff gefüllten Gasometer aus- und einathmen, und schloss den Versuch in äusserster Exspirationsstellung. Grehant[5]) hat diese Methode verfeinert und ausgearbeitet. Herrmann und Berenstein[6]) haben eine Methode zur Bestimmung der Residualluft angewendet, die von der Davy-Grehant'schen Methode nur darin abweicht, dass sie zwei Spirometer verwendet hatten. Der eine war mit Wasserstoff gefüllt, und daraus athmete die Versuchsperson mehrmals hin und her. Bei tiefster Exspirationsstellung wurde der mit bekanntem Luftvolumen gefüllte andere Spirometer eingeschaltet und auch daraus athmete der Patient mehrmals ein und aus. Aus dem Wasserstoffgehalt der beiden Gasometer wurde sodann die Residualluft berechnet.

Allen und Pepys[7]) haben, auf dasselbe Princip basirend, als erste den Wasserstoff durch Sauerstoff ersetzt und die Residualluft aus dem in den Lungen zurückbleibenden verminderten Stickstoffgehalt berechnet. Die Methode wurde von Durig[8]) ausgearbeitet und in einigen Fällen angewendet. Die Durig'schen Versuche ergaben, dass diese Methode mit der Wasserstoffmethode völlig übereinstimmende Resultate ergab.

Wollen wir mit dem oben beschriebenen Spirometer die Residualluftbestimmungen ausführen, so bedarf es noch gewisser Modificationen, die

1) Gad, 54. Naturforscher-Versammlung. Salzburg 1881.
2) Pflüger, Pflüger's Archiv. 1882. Bd. 29. S. 244.
3) Kochs, Zeitschr. f. klin. Med. 1884. Bd. 7. S. 487.
4) Davy, cit. nach Boruttau. Handbuch d. Physiologie. Braunschweig 1905. Bd. 1. S. 19.
5) Grehant, Journ. de l'anatom. et de la phys. 1864. T. 1. p. 527.
6) Herrmann und Berenstein, Pflüger's Archiv. 1891. Bd. 50. S. 363.
7) Allen und Pepys, Physiol. transact. London 1809. p. 404.
8) Durig, Centralbl. f. Physiol. 1903. Bd. 17. S. 248.



ich daran angebracht habe. Wir können nämlich die Residualluft so bestimmen, dass wir zu einem bekannten Luftvolumen Wasserstoff oder Sauerstoff mischen und nach einer forcirten Exspiration in das Spirometer athmen lassen. Die procentischen Veränderungen der Zusammensetzung des respirirten Gases zeigt uns dann das Residualvolumen an. Die Residualluftbestimmung kann auf die angedeutete Weise mittels der sogenannten Sauerstoff- oder Wasserstoffmethode mit gleich gutem Resultat angewendet werden.

Die Sauerstoffmethode wird ausgeführt, indem in den Spirometer, der mit Luft gefüllt ist, Sauerstoff zugeleitet wird, wodurch nicht 80 pCt. Stickstoff in dem Spirometergase enthalten sind, wie es bei der Füllung mit gewöhnlicher Luft der Fall ist, sondern entsprechend weniger. Die Ableitung der Berechnungsformel ist dann folgende:

In der Lunge befinden sich als Residualluft x ccm Luft mit einem N-Gehalt von 80 pCt. Im Spirometer sind v ccm Gas mit Na pCt. Stickstoff. Wenn wir jetzt in den Spirometer nach einer angestrengtesten Ausathmung athmen lassen, so findet sich im Spirometer und in der Lunge

$$= v \times Na + 80\,x.$$

Nach der Athmung findet sich im Spirometer Nn pCt. Stickstoff, also:

$$v \times Na + 80\,x = (v + x)\,Nn$$

$$v\,Na + 80 = Nn\,v + Nn\,x$$

$$80\,x - Nn\,x = Nn\,v - Na\,v; \text{ daraus}$$

$$\text{Residualluft } x = \frac{(Nn - Na)\,v}{80 - Nn}.$$

Die Ueberlegung, wenn wir die Residualluft mittels Wasserstoff bestimmen wollen, ist noch einfacher. Wir bestimmen nach Zuleitung von Wasserstoff in dem mit Luft gefüllten Spirometer den procentischen Wasserstoffgehalt. Die absolute Menge Wasserstoff erhalten wir, wenn wir das Volumen der in dem Spirometer enthaltenen Luft kennen. Die Versuchsperson athmet nach maximaler Exspiration in das Spirometer so lange ein und aus, bis wir sicher sind, dass die Spirometerluft mit der in den Lungen befindlichen Luft durchgemischt ist. Nach vielfachen Versuchen ist festgestellt, dass durch 4 bis 8 Athemzüge sich die Lungenluft mit der Spirometerluft gleichmässig mischt. Nach beendetem Versuche stellen wir wiederum den procentischen Gehalt der Spirometerluft an Wasserstoff fest. Wir erfahren also durch diese zwei Analysen, um wieviel der zugeleitete Wasserstoffgehalt der Spirometerluft während der Respiration procentisch abgenommen hat, oder mit anderen Worten, wieviel Wasserstoff in den Lungen, d. h. in der Residualluft aufgenommen wurde. Aus diesen Daten berechnet sich die Residualluft nach folgender Gleichung:

$$x : 100 = v : p$$

$$x = \frac{100\,v}{p}$$

wobei v die absolute Differenz der Wasserstoffmenge vor und nach der Athmung bedeutet; p die procentische Wasserstoffmenge in der Spirometerluft nach dem Versuch ist. Wenn wir diese gefundene Gasmenge nach



den bereits geschilderten Gesichtspunkten mit Hilfe der bekannten Temperatur- und Luftdruckangaben reduciren, so erhalten wir die wirkliche Menge der Residualluft. Die vom Blute aufgenommene Wasserstoffmenge ist füglich zu vernachlässigen. Wir arbeiten meistens mit einem Wasserstoffgehalt von 12 bis 15 pCt., so dass bei einer Versuchsdauer von $^1/_2$ Minute ungefähr 6 bis 8 ccm Wasserstoff durch das Blut aufgenommen werden kann, das ist eine Menge, die für unsere Feststellungen nicht in Betracht kommt.

Die Analyse des Wasserstoffes wird durch Verbrennung ausgeführt. Wir gebrauchen dazu ein an den Haldane'schen Analysenapparat angeschlossenes Verbrennungsgefäss von der hier abgebildeten Form.

Die Capillare *l* wird mit dem Gasanalysenapparat verbunden. Durch die entsprechende Stellung des Dreiwegehahnes *n* kann die Communication

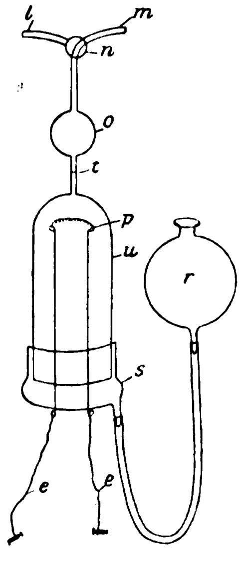


Fig. 2.

zwischen dem Gasmessrohr und dem Grisoumeter hergestellt oder mit der Aussenluft verbunden werden. Das cylindrische Gasgefäss *u* wird von unten mit einer Glaskappe verschlossen, welche mit einem breiten Schliff sich luftdicht an den cylindrischen Theil anpasst. In die Glaskappe *s* sind zwei Platinelektroden *e* eingeschmolzen. Die Elektroden sind mit einer feinen 0,1 mm dicken Platinspirale *p* verbunden und reichen fast bis zum capillaren oberen Ende des cylindrischen Gefässes. Ausserdem besitzt *s* noch eine Communicationsröhre, mit welcher sie mit dem Druckgefäss *r* in Verbindung steht. Das Cylindergefäss *u* besitzt eine ca. 2 ccm fassende kugelige Erweiterung *o*, und trägt an der Capillare zwischen *o* und *u* die Marke *t*. Diese Vorrichtung dient zur Verringerung der Explosionsgefahr bei Wasserstoffanalysen. Wenn nämlich das Gasgemisch über 15 pCt. Wasserstoff enthält, so kann es leicht passiren, dass das Analysengefäss bei der Verbrennung des Gases durch die Explosion zer-

schlagen wird. Wir leiten bei der Analyse das Gas von der Messbürette durch Heben des Quecksilberdruckgefässes in den mit von *r* aus bis zur Marke *t* gefüllten Grisoumeter. Wenn wir vorsichtig das Gas nur so lange überleiten, bis die Spirale frei von Wasser ist, so wird sich zunächst das zu analysirende Gas mit der in den Capillaren und in der Kugel *o* befindlichen Luft vermischen, wodurch selbst ein hoher H_2 Procentgehalt herunter gedrückt wird. Dadurch erreichen wir, dass auch Gase von mehr als 15 pCt. Wasserstoff analysirt werden können und dass die Explosionsgefahr vermindert wird. Die nachgetriebenen Gasmengen werden immer durch das, durch Verbrennung wasserstofffrei gemachte Gas verdünnt. Indem die Spirale vor der capillaren Mündung steht, so muss das hin- und hergetriebene Gas stets die glühende Spirale passiren und der Wasserstoff muss mit dem in der Luft befindlichen Sauerstoff zu Wasser verbrennen.

Wie aus dieser Beschreibung ersichtlich, ist zur Feststellung der Residualluft die genaue Kenntniss des Spirometerinhalts nöthig. Wir müssen also auch die Grösse des schädlichen Raumes, welcher auf der Aichungstafel nicht angezeigt ist, kennen. Die Volumbestimmung des schädlichen Raumes kann auf dieselbe Weise ausgeführt werden, wie die Residualluftbestimmung. Wir leiten eine abgemessene Menge Wasserstoff in den mit Luft gefüllten Spirometer und untersuchen dann das Gasgemisch auf seinen Wasserstoffgehalt. Aus diesen Daten lässt sich dann der absolute Luftgehalt resp. der schädliche Raum des Spirometers leicht berechnen.

Die grosse Schwierigkeit, bei zugeleiteten Gasen eine richtige Analyse zu bekommen, liegt darin, dass sich das zugeleitete Gas nur sehr schwer mit der im Spirometer befindlichen Luft gleichmässig vermischt. An dieser Schwierigkeit leiden die meisten Spirometer, die zur Residualluftbestimmung benutzt werden. Um nun eine gleichmässige Mischung des Spirometerinhaltes durchführen zu können, habe ich einen Gummisack *g* an den Spirometer angebracht, der durch eine Capillare mit dem Spirometerinneren communicirt und mittels des Hahnes *h* verschliessbar ist. Erst wird das Gas und dann die Spirometerluft durch die Capillare *j* in den Gummisack gedrückt. Nachdem die Luft einige Male in den Sack gepresst und wieder in den Spirometer gesaugt worden ist, ist die Mischung eine vollkommene. Um eine Gasdiffusion durch den Gummisack zu vermeiden, ist der Sack mit etwas Paraffinöl beschickt. Diese einfache Ergänzung und Modification behebt Fehler, die bei einer anderen Apparatur nur sehr schwierig zu vermeiden sind.

Als Beispiel der vollkommenen Berechnung einer functionellen Respirationsprüfung diene folgende Annahme:

Die Analyse des Spirometergases vor der Residualluftbestimmung ergiebt 14 pCt. H_2.

Der Spirometer enthielt sammt dem schädlichen Raum 4870 ccm bei 13,5° C und 7590 mm Hg Barometerstand. Nach der Respiration im Spirometer war der procentische Wasserstoffgehalt auf 11,2 pCt. gesunken. Es war also vor der Athmung 678 ccm und nach der Athmung



545 ccm H_2 im Spirometer enthalten. Die Differenz beträgt also 133 ccm H_2. Dementsprechend war die Residualluft $= \frac{100 \cdot 133}{11,2} = 1190$ ccm, davon ist zu subtrahiren das Volum des Zuleitungsschlauches von 100 ccm, somit war die Residualluft 1090 ccm bei den angegebenen Druck- und Temperaturverhältnissen. Wollen wir dieses Volumen für die Körpertemperatur berechnen, so setzen wir diese Zahl in die früher angegebene Formel:

$$\frac{1090\ (757 - 11,7)\ (37 - 13,5)\ (1 + a)}{759 - 50} = 1248 \text{ ccm.}$$

Die Reserveluft von 1460 und die Complementärluft ebenfalls in dieser Weise umgerechnet ergiebt 1670 ccm bezw. 2085 ccm bei 759 mm Hg Druck und 37°.

Die Vitalcapacität war also 1672 + 2085 = 3757; die Totalcapacität, d. h. die Summe von Residual-, Complementär- und Reserveluft war 5005 ccm, und die Mittelcapacität, d. h. die Summe von Residual- und Reserveluft war 2920 ccm.

III. Der Ventilationscoefficient.

Der Ventilationscoefficient zeigt uns die Zahl der Athemzüge an, durch welche das gesammte, in den Lungen befindliche Luftvolumen erneuert wird. Wir erhalten also den Ventilationscoefficienten, wenn wir die Mittelcapacität mit dem Respirationsvolumen dividiren. Wir können als Mittelwerth der Mittelcapacität 3000 ccm annehmen, und für die mittlere Athemtiefe 500 ccm: daraus resultirt dann als mittlerer Ventilationscoefficient die Zahl 6, d. h. es wird sich die Lungenluft mit sechs Athemzügen erneuern.

Dieser Coefficient ist nicht ganz richtig, denn thatsächlich werden mehr Athemzüge nöthig sein, um die Lungenluft zu erneuern, zumal der schädliche Raum der Luftwege nicht mit in Berechnung gezogen ist. Da aber der schädliche Raum eine constante Grösse ist, so können wir diese Zahl vernachlässigen, denn es kann dies unsere Betrachtung nicht beeinflussen. Für andere Fragen, z. B. für Tensionsberechnungen, kann aber der erwähnte Umstand von grosser Wichtigkeit sein, und deshalb sei es zur Correctur vieler physiologischer Abhandlungen, welche auf diesen Umstand nicht Rücksicht nehmen, erwähnt.

Es fragt sich, welche Bedeutung dem Ventilationscoefficienten für die Beurtheilung der respiratorischen Verhältnisse zukommt. Functionell müssen wir sagen, mit je geringerem Stoffverbrauch und je kräftigerer Arbeit der Organismus arbeitet, um so günstiger ist die Leistung. Dem Organismus stehen hauptsächlich zwei Wege zur Verfügung, um den Lungen das nöthige Quantum Sauerstoff zuzuführen: Einmal die tiefere Athmung, das andere Mal die Frequenz der Athemzüge, wobei die nöthige Luft in mehrere Portionen vertheilt, in die Lungen gelangt. Nun ist es klar, dass bei der Constanz des schädlichen Raumes, bei demselben Individuum die häufige Athmung nicht proportional die Tiefe der Athmung ersetzt, sondern es besteht bei der hohen Athemfrequenz eine Arbeitsverschwendung. Es sollen 10 Liter Luft mit 10 Athemzügen zugeführt

werden, dann muss pro Athemzug, den schädlichen Raum zu 140 ccm angenommen, 1400 ccm, also 11 400 ccm geathmet werden; wenn dagegen dasselbe Luftvolumen in 20 Athemzügen geliefert werden soll, so muss das betreffende Individuum 640 . 20 = 12 800 ccm Luft athmen. Aus diesen Darlegungen folgt also, dass je niedriger der Ventilationscoefficient ist, um so günstiger ist es ceteris paribus für die Arbeitsökonomie der Athmung.

In der That sehen wir (s. Generaltabelle) bei unseren kräftigsten Versuchspersonen (1, 2, 3), die stark trainirte Menschen waren, den niedrigen Ventilationscoefficienten von 2,2, 2,5 und 3,2. Für die gesunden Fälle ist, wie wir sehen, die functionelle Bedeutung der niedrigen Ventilationscoefficienten klar. Wir finden aber diese niedrigen Werthe nicht nur bei Gesunden, sondern auch bei Kranken, und da ist die Erklärung nur an der Hand der einzelnen Fälle zu geben. So zeigt der Fall 4 den Coefficienten von 2,1 bei einer nicht allzu hohen Respirationsfrequenz von 18. Der Fall betrifft einen 15 jährigen jungen Menschen mit vorgeschrittener Bronchiektasie. Im Allgemeinen sehen wir ja bei unseren Versuchspersonen, dass der niedrige Coefficient bei jugendlichen Individuen ganz besonders hervortritt, und es ist dafür ein diese Thatsache genügend erklärender Grund in der grösseren Lungenelasticität der jungen Leute zu finden. Selbst bei dem 15 jährigen Kranken mit einem, die eine Thoraxhälfte ganz ausfüllenden Empyem, wo also die ganze Respirationsarbeit mit einer Lunge bewältigt worden ist (No. 12), ist der Ventilationscoefficient nicht höher wie 2,9 und steigt sogar nach der Operation, also nach der Befreiung der comprimirten Lunge, kaum an (3,2).

Im Allgemeinen zeigen die Bronchiektasien mit die höchsten Ventilationscoefficienten, wie dies die Fälle 7 (10,0), 8 (7,8), 5 (5,9) etc. beweisen. Nicht so die an reinem Bronchialasthma leidenden Kranken. Hier sehen wir die niedrigsten Zahlen (Fall 10 = 2,3, Fall 4 = 2,1) als einen Ausdruck der ungeschädigten Elasticität des Lungenparenchyms.

Für die niedrigen Werthe von 2,2 und 2,6 im Falle (No. 20) von Bechterew'scher Erkrankung müssen wir die Arbeitsökonomie, besonders des Zwerchfells, verantwortlich machen. Eben dieser Fall war es, bei welchem die Krankheit nicht nur die Steifheit der Wirbelsäule hervorgerufen hatte, sondern sogar zu einer knöchernen Anchylose der Wirbel-Rippengelenke geführt hat. Die ganze Athmung wurde somit vom Zwerchfell besorgt, und wir sehen nicht nur in den niedrigen Ventilationscoefficienten, sondern auch in der sehr geringen Athmungsfrequenz den Ausdruck für eine, durch die Krankheit erforderte zweckmässige Sparsamkeit in der Arbeit des Diaphragmas. Wir können in dieser Beziehung den Fall (No. 22) mit fortschreitender Muskelatrophie bei der Frage des Ventilationscoefficienten nicht ohne Weiteres in Parallele stellen. Hier ist der Coefficient so zu sagen normal, denn er beträgt 4,9. Der Grund für diese Zahl liegt sicherlich nicht etwa in einer Verminderung der Lungenelasticität, sondern einfach in der musculären Schwäche.

Wie sehr der Ausfall der Zwerchfellsbewegung als dehnende Kraft den Ventilationscoefficienten emporschnellen lässt, zeigt uns der Fall 26 mit seiner einseitigen Diaphragmalähmung. Es findet sich hier der hohe



Werth von 9,2, allerdings bei einem 45jährigen Manne. Es mag wohl der Umstand mitspielen, dass der bedeutende Ausfall der einen Lungenseite nicht durch sehr tiefe Athembewegungen der anderen Seite compensirt werden kann. Wenn nämlich die Compensation, so wie wir es bei dem erwähnten Patienten mit Empyem oder bei den untersuchten übrigen an Pleuritiden leidenden Menschen, die alle keinen Ventilationscoefficienten haben (Fall 17 = 3,1; Fall 14 = 6,2), sehen, dadurch erfolgt, dass die gesunde Lungenseite tiefer athmet, so erhöht diese tiefere Athmung den Donders'schen Druck, der aber bei der Diaphragmalähmung wegen der paradoxen Bewegung unzweckmässig wäre.

Die Fälle 40 bis 55, also diejenigen, welche Kranke mit Herzmuskel- oder Herzklappenfehlern betreffen, zeigen Ventilationscoefficienten, die alle an der oberen Grenze der Norm liegen oder den Normalwerth übertreffen. Es ist dies aus zwei Gesichtspunkten zu erklären. Das eine Mal ist durch die grössere Schwankung des Donders'schen Druckes der Rückfluss nach dem Herzen erleichtert, andererseits ist die Sparsamkeit der Organarbeit bei Herzkranken, als besonders zweckmässig, zu erwarten.

Wenn wir auch nicht durchwegs in Fällen, wo aus irgend einer Ursache eine Hämoglobinverarmung vorhanden war, einen hohen Ventilationscoefficienten nachweisen können, so zeigt doch die Mehrzahl dieser Patienten (31, 32, 33, 35), dass bei der bestehenden Hydrämie, mag sie bei secundärer Anämie oder bei Nephritis aufgetreten sein, die Beschleunigung der Circulation auf die Hülfe der Athmung nicht verzichten kann. Die Anämischen müssen nach meinen zahlreichen anderweitigen Feststellungen ihre Circulationsdauer einschränken, um den Organismus mit dem nöthigen Sauerstoff versorgen zu können, und die Circulation wird, wie wir sehen, in diesem Bestreben durch die Athmung unterstützt.

IV. Die Residualluft.

Welche Bedeutung der Residualluft im gesunden und kranken Menschen zukommt, ist bisher wenig discutirt worden.

Der Begriff der Residualluft war schon den Physiologen des 19. Jahrhunderts bekannt, und die ersten Bestimmungen reichen bis zu Godwyn (1786) zurück. Die Bezeichnung „Residualluft“ stammt von Hutchinson. Die Residualluft füllt bei Gesunden die nicht zusammendrückbaren offenen, starrwandigen Bronchien aus. Die Luftmenge, die vom Nasen- resp. Mundeingang bis zur Bifurcation der Bronchien vorhanden ist, wird im Allgemeinen als schädliche Luftmenge und der Raum als schädlicher Raum bezeichnet. Anatomisch ist dieser Raum durch seinen Bau stets klaffend und durch keine musculäre Vorrichtung in nennenswerthem Maasse veränderlich. Daraus folgt, dass unter allen Umständen eine Residualluftmenge in den Lungen resp. den Luftwegen zurückbleiben muss, die zum mindesten so gross ist, wie die schädliche Luftmenge. Nun sind aber die Bronchien bis zu einer Lumenweite von 1 mm mit Knorpel versehen und wenn auch die Ringform der Knorpel bei den Bronchien 4. Ordnung nicht mehr vorhanden ist, so ist unter normalen



Verhältnissen anzunehmen, dass auch die Plättchen der Bronchiolen einer völligen Compression Widerstand leisten werden. Es muss also in allen Bronchien eine gewisse Luftmenge zurückbleiben, die den grössten Antheil der Residualluft bildet. Nach den Messungen von Jakobson[1]) an Todten im Vergleich zu den von zahlreichen Forschern nunmehr vorliegenden Messungen am Lebenden ist es wahrscheinlich, dass die Compressibilität durch den activen, lebendigen Exspirationsact eine viel vollkommenere ist, als wir es an der Leichenlunge künstlich durch Nachahmung der tiefsten Exspiration ausführen können. Die an Lebenden und Gesunden angestellten Experimente deuten vielmehr darauf hin, dass die Luft aus den Lungenalveolen zum grössten Theil ausgepresst werden kann und dass nur diejenige Luftmenge, die eben die nicht compressiblen Luftwege ausfüllt, in den Lungen als Residualluft zurückbleibt. Die alveoläre Wandspannung wird durch die active Compression des Brustraumes auf ein Minimum sinken, der negative intrapulmonale Druck wird einem 30—40 mm Hg betragenden positiven Druck Platz machen, wobei, eine genügende Elasticität der Alveolen vorausgesetzt, diese sich vollkommen entleeren. Damit das tiefste Lungenluftvolumen erreicht wird, wird es nicht nur auf die ausgiebige Exspirationsbewegung, sondern auch auf eine Elasticität des Lungenparenchyms ankommen, welche es befähigt, bei positivem intrapulmonalen Druck nach der absoluten Ruhelage zurückzukehren. Es wird also die Residualluft ceteris paribus der Ausdruck der Lungenelasticität sein. In der That finden wir bei den von Bohr untersuchten trainirten Gesunden die Residualluft zwischen 0,70 und 1,50 Litern schwanken, wir können also im Durchschnitt die Residualluft bei einer mittleren Körperhöhe von 175 cm auf rund 1000 ccm anschlagen. Bedenken wir, dass bei dieser Körperhöhe der schädliche Raum allein 150 ccm beträgt, so müssen wir sagen, dass sich gewiss nur ein äusserst geringer Theil der Residualluft in den Alveolen befinden kann. Noch eclatanter als die Bohr'schen Fälle sind die von mir untersuchten Fälle 1, 2, 3, die ebenfalls sehr kräftige, sporttrainirte, jugendliche Militairunterärzte betreffen. Bei dem einen (2) war die Residualluft als Mittel zahlreicher Untersuchungen 568 ccm und bei dem anderen (1) 578 ccm. Die von Berenstein[2]) u. A. gefundenen Werthe sind ähnlich den Bohr'schen und meinen Befunden. Berenstein fand bei seinen Fällen als Minimum 0,56, als Maximum 1,25 Liter. Diese bei Gesunden gefundenen Werthe bestätigen unsere Annahme, dass das Residualvolumen sich nur auf die Füllung der grösseren Luftwege beschränkt. Wir wenden uns nun der Frage zu, wie sich die Residualluft unter physiologisch veränderten und unter pathologischen Verhältnissen verhält.

Bohr fand, dass während und nach der Muskelarbeit die Mittelcapacität der Lunge höher ist, als in der Ruhe. Diese Untersuchungen sind durch einen Fehler getrübt, den ich hier richtigstellen möchte. Bohr

1) **Jakobson**, Beiträge zur Frage nach dem Betrage der Residualluft. Dissert. Königsberg 1887.

2) **Berenstein**, Beitrag zur Bestimmung der Residualluft. Dorpat 1891. (Cit. nach **Bohr**.)

hat nämlich bei seinen Arbeitsversuchen nicht besonders die Residualluft bestimmt, sondern nur die Vitalcapacität und hat, um die Menge der Mittelcapacität festzustellen, die in der Lunge gefundene Menge der Residualluft einfach zu der in der Arbeit festgestellten Reserveluftmenge hinzuaddirt. Meine Versuche zeigen, dass diese Art der Feststellung ungenau ist, weil sich während der Arbeit auch die Residualluftmenge ändert. Ich habe die Residualluft bei folgenden in der Tabelle No. 1 zusammengestellten Fällen unter verschiedenen physiologischen Bedingungen untersucht:

Tabelle 1.

Fall No.	Residualluft in ccm			
	Ruhe	Arbeit	stehend	liegend
1	578	817	—	—
2	568	795	—	—
20	—	—	530	608
29	1697	1640	—	—
54	689	817	—	—

Wir sehen, dass sich, mit Ausnahme des Falles 29, auf welchen ich gleich zu sprechen komme, bei allen Versuchspersonen nach der Arbeit die Residualluft vermehrt hat und zwar im Falle 1 um 41, im Fall 2 um 40 und im Fall 53 um 19 pCt. Das sind wohl Aenderungen, die nicht zu vernachlässigen sind. Ich muss noch hierbei betonen, dass diese Aenderungen sicherlich nur Minimumwerthe darstellen, und zwar deshalb, weil einerseits die ersten 2 Fälle absolut gesunde, kräftige, sporttrainirte Leute waren, andererseits, und das sei hier besonders betont, athmeten die Versuchspersonen während der körperlichen Arbeit reinen Sauerstoff. Der Zweck der Sauerstoffathmung war, ein Experimentum crucis der Bohr'schen Versuche anzustellen. Bohr konnte nach seinen Experimenten nicht entscheiden, ob die Einstellung einer höheren Mittellage während der Arbeit eine bessere Durchblutung der Lunge bezweckt, oder aber dazu dient, die respiratorische Oberfläche zu vergrössern. Das Experiment wurde so ausgeführt, dass an das Spirometerzuleitungsrohr dort, wo es bei entsprechender Hahnstellung mit der Aussenluft communiciren kann, ein mit reinem Sauerstoff gefüllter Sack angebracht war, dem noch ein Natronkalkturm vorgeschaltet wurde. An diesem Sack athmete das Versuchsindividuum. Sobald der Patient ermüdete, wurde der Hahn bei tiefster Exspiration nach dem Spirometer umgestellt und sofort im Anschluss oder während der Arbeit die Residualluft bestimmt. Auf diese Weise konnte selbst bei unveränderter Athemoberfläche (die Arbeit bestand aus Kniebeugen, wobei der Aufrechtstellung durch Niederdrücken an den Schultern Widerstand entgegengestellt wurde) kein Sauerstoffmangel entstehen. Wenn also bei dieser Versuchsanordnung die Residualluft zugenommen hat, so spricht dies dafür, dass die höhere Residualluftfüllung der Lunge einen circulatorischen und keinen respiratorischen Reflex darstellt. Das Herz muss, um den Sauerstoffverbrauch des Körpers zu decken, kräftiger arbeiten, die Blutströmung ist eine viel geschwindere, der Donders'sche Druck kann



keinen Moment entbehrt werden und die Residualluft nimmt deshalb zu. Auch Durig[1]) hat in zwei Fällen gefunden, dass die Residualluft nach grossen körperlichen Anstrengungen ansteigt und sich eine Zeit lang auf einem höheren Niveau hält. Die Zahl der untersuchten Fälle reicht nicht aus, um diesen Satz verallgemeinern zu dürfen. Die Ruhewerthe der Residualluftmengen in den Durig'schen Versuchen lassen den Verdacht aussprechen, dass zu den Versuchen Individuen verwendet wurden, deren Lungenelasticität nicht mehr als normal anzusehen ist. In solchen Fällen ist es denkbar, dass das Lungenparenchym während der langen Arbeit (es handelt sich um Hochtouren) durch die reflectorisch erhöhte Mittellage bereits gedehnt war und seine ursprüngliche Ruhelage nur langsam zurückgewinnt. Wir werden also diese Art der Lungenvergrösserung nicht mehr als reflectorische betrachten, sondern als einen Ausdruck pathologischer Veränderung der Lungenelastica. Wir fühlen uns zu dieser Annahme auf Grund unserer Untersuchungen berechtigt. Wir fanden, wie aus der Tabelle 2 ersichtlich, die Residualluft eine Stunde nach der Arbeit zur Norm zurückkehren.

Tabelle 2.

Versuch No.	Residualluft in ccm	
	in der Ruhe	1 Std. nach der Arbeit
1	578	605
2	590	568

Die gefundenen geringen Differenzen sollen innerhalb der Fehlergrenzen liegen. Anders liegen die Verhältnisse im Falle 29. Hier handelt es sich um eine hochgradige Polycythämie mit über 10 Millionen rothen Blutkörperchen. Wir fanden hier ebenfalls nach einer ermüdenden Arbeit, bei Sauerstoffeinathmung keine Steigerung, sondern im Gegentheil eine geringe Verminderung der Residualluft. Ich möchte dieser geringen Abweichung keine grössere Bedeutung zumessen. Wir können aber sicher annehmen, dass die Residualluft in diesem Falle, im Gegensatz zu den anderen Fällen, nicht zugenommen hat. Bemerkenswerther wird dieser Befund noch dadurch, dass auch die Pulsfrequenz keine Zunahme durch die Anstrengung erfuhr, sondern im Gegentheil von 92 auf 88 abgenommen hat. Es ist keine Frage, dass hier der Sauerstoffreichthum des Blutes ausgereicht hat (die Patientin hatte 30 Vol.-pCt. Sauerstoffcapacität mit meinem Kolbenkeilhämometer gemessen) den vermehrten Sauerstoffverbrauch während der Arbeit ohne eine Vermehrung der circulatorischen Factoren zu decken. Dieser Fall beweist also auch, dass, wenn keine circulatorische Mehrarbeit geleistet wird, die Residualluft nicht vergrössert wird. Alle diese angeführten Thatsachen sprechen dafür, dass die Vergrösserung der Residualluft einen circulatorischen und keinen ventilatorischen Hilfsfactor darstellt. Diese Annahme wird durch den Fall No. 53 ebenfalls unterstützt. Die Arbeit erfolgte auch hier in Sauerstoffatmosphäre, und wir

1) Durig, Centralbl. f. Physiol. 1903. Bd. 17. S. 206.



sehen, dass die Residualluft bei dem mit einer congenitalen Pulmonalisinsufficienz behafteten Individuum nach der Arbeit einen Zuwachs von ca. 20 pCt. erfahren hat.

Im Anschluss an den Fall 20 möchte ich darauf hinweisen, dass die Untersuchungen Bohr's bezüglich der Aenderung der respiratorischen Mittelcapacität bei verschiedenen Körperlagen, weder der Richtung nach, noch zahlenmässig stimmen. Er hat, genau so wie bei den diesbezüglichen Untersuchungen während körperlicher Anstrengung, nur aus der Aenderung der Reserveluft auf die Aenderung der Mittellage geschlossen, ohne dabei die Residualluft bestimmt zu haben. Nun sehen wir bei unserem Falle die Residualluft im Liegen um 15 pCt. ansteigen und die Reserveluft von 800 auf 220 ccm sinken. Wir bekämen also ohne Berücksichtigung der Residualluftänderung das eine Mal eine Mittelcapacität von 1330 und das andere Mal 752 statt 830. Weitere Betrachtungen möchte ich an diesen Fall nicht anknüpfen, da wir mit einem pathologischen Fall von Bechterew'scher Krankheit zu thun haben. Erwähnen möchte ich hier nur, dass wir bei allen Fällen von Bechterew'scher Krankheit eine geringere Residualluft gefunden haben. Es ist dies einestheils mit der Lungenelasticität der jüngeren Individuen zu erklären, andererseits durch den Umstand, dass bei diesem Kranken der Thorax in tiefster Exspirationsstellung knöchern fixirt ist, und die sehr ausgiebigen Zwerchfellsbewegungen die Lungen so vollkommen comprimiren, dass nur ein sehr kleines Residualvolumen in den Lungen zurückbleibt.

Was die Residualluft bei den verschiedenen Krankheiten anbelangt, so lässt sich aus unseren Untersuchungen folgendes, manches Interessante enthaltendes, entnehmen.

Wie ich schon Eingangs erwähnte, spielt bei der Grösse der Residualluft das Alter eine grosse Rolle, und wir können aus unserer tabellarischen Zusammenstellung sehen (cf. Generaltabelle), dass ceteris paribus mit dem Alter die Residualluft proportional wächst. Es ist keine Frage, dass dies mit der, mit dem Alter zunehmenden Rigidität der Luftwege zusammenhängt, die selbst bei der forcirtesten Exspiration die Compression der starren Bronchien verhindert. Die chronischen Katarrhe der Bronchien, sowie die Bronchiektasien sind ähnlich zu beurtheilen und in der That finden sich unter unseren Zahlen die höchsten Residualluftwerthe bei den chronischen Bronchitikern und noch grössere bei den mit Emphysem Behafteten. Der 68 jährige Bronchiektatiker (No. 11) hat eine Residualluft von 2510; der 58 jährige ebenfalls Bronchiektatiker (No. 8) eine solche von 2111 und der jugendliche Fall No. 4 mit Bronchiektasie nur 871 ccm Residualluft.

Bei den an Emphysem Leidenden trägt allerdings zu dem hohen Residualwerth noch die verminderte Elasticität der Lungenalveolen bei. In diese Kategorie gehören noch ausser den erwähnten die Fälle 5, 6, 7, mit 1987, 1408 und 1192 ccm Residualluft. Bei reinem Asthma bronchiale kann man demgegenüber keine Erhöhung der Residualluft finden, wie dies die Fälle 9 mit 1274 und 10 mit 930 ccm Residualluft zeigen.

Bei starker Einschränkung der respiratorischen Oberfläche finden wir zwar eine Erhöhung der Residualluft, aber diese ist im Allgemeinen nicht so hoch, dass wir daran eine besondere Betrachtung anzuschliessen



berechtigt wären. Dem gegenüber finden wir sehr hohe Werthe dort, wo die Athmung aus irgend einem Grunde gehindert ist. Diese Beobachtung besteht sowohl in den Fällen, wo die Thoraxbewegung gehemmt ist (mit Ausnahme von Bechterewkranken, wo der Thorax in Exspirationsstellung fixirt ist), wie in Fällen, bei welchen die Zwerchfellathmung unvollkommen wird. Der Residualluftzuwachs ist in den letzten Fällen noch bedeutender. Die Fälle 14 und 15 betreffen Pleuritiden mit hohem serösen Exsudat. Das Zwerchfell war an der kranken Seite gelähmt und wir finden demzufolge die Residualluft zu 1508 bezw. 1470 ccm erhöht. Eine einseitige Diaphragmalähmung hatte 1226 ccm (No. 26) und die Eventeratio diaphragmatica (Fall 25) 1828 ccm Residualluft. Zu derselben Gruppe gehören die Fälle 15, 28 und 40. Die ersten beiden litten an grossem Ascites und der Fall 40 war im achten Monat gravid. Bei allen diesen Patienten zeigt sich eine Erhöhung der Residualluft, wenn auch nicht absolut, so doch relativ, denn wir müssen z. B. bei der 22 Jahre alten und 153 cm grossen Graviden eine Residualluft von 1070 als wesentlich erhöht betrachten. Durch die progressive Muskelatrophie (in Fall 27) war auch die Athembewegung geschädigt und wir sehen bei diesem Kranken dementsprechend die Residualluft bis 1538 ccm angestiegen.

Sehr lehrreich ist diesbezüglich der Fall 23. Es hat hier ein starrer, in extremer inspiratorischer Stellung fixirter Thorax bestanden. Die respiratorischen Excursionen des Thorax waren minimal, wie dies ja auch das Diagramm zeigt. In diesem Zustande untersucht, zeigt der Patient eine Residualluft von 1680 ccm. Nachdem bei dem Kranken die Rippen durchgeschnitten und der Thorax auf diese Weise wenigstens partiell mobilisirt wurde, sank das Restluftvolumen auf 1250 ccm.

Anders, wie wir es bisher gethan haben, sind zu beurtheilen die durchwegs hohen Residualluftwerthe bei den Anämischen. Diese Kranken können keinen Moment die circulatorische Hilfe der grossen Lungenluftfüllung entbehren, denn das hämoglobinarme Blut ist in der Volumeneinheit nur abnorm geringe Sauerstoffmengen zu transportiren im Stande, und es muss bei den Anämischen die Concentrationserniedrigung des Hämoglobins durch die erhöhte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes compensirt werden. Das Herz hat also eine viel grössere Arbeit zu leisten wie in der Norm, und es muss zur Erleichterung der Circulation die Residualluft und damit die Mittellage erhöht werden. Alle unsere Fälle beweisen die Richtigkeit dieser Anschauung. Es hatten die Anämischen folgende Residualluftwerthe:

Tabelle 3.

Versuch No.	Residualluft		
	in ccm	in pCt. der Totalcapacität	in pCt. der Mittelcapacität
31	1737	37,4	46,2
32	1547	39,6	58,3
33	1248	25,0	43,0
34	1930	36,6	56,7
35	2210	44,8	75,9



Was die Herzkrankheiten betrifft, fanden wir die Werthe, die in Tabelle 4 angegeben sind.

Tabelle 4.

Versuch No.	Residualluft		
	in ccm	in pCt. der Mittelcapacität	in pCt. der Totalcapacität
40	1226	85,0	40,7
41	761	46,1	20,4
42	1941	65,1	50,5
43	2140	81,7	60,6
44	1634	61,2	34,3
45	2150	63,1	46,5
46	1286	56,3	37,0
47	2156	73,0	39,2
48	1250	50,7	41,8
49	1470	71,4	39,4
50	992	49,6	30,8
51	1528	62,7	31,8
52	1567	49,0	33,4
53	1180	64,0	32,4
54	689	20,2	11,1
55	2305	61,1	33,4

Wie sehr die Herzschwäche zur Erhöhung der Residualluft beiträgt, zeigen die Fälle mit Myodegeneration des Herzens. Wir finden in diesen Fällen (Tab. 4) 1941 (No. 42), 2140 (No. 43) und 1634 (No. 44) ccm Residualluft. Die Klappenfehler gehören zwar auch in diese Kategorie, zeigen uns aber diese Gesetzmässigkeit in nicht so auffallender Weise, wie die Myocarditiden, weil bei den Klappenfehlern, besonders im Stadium der Compensation, gar keine circulatorische Incompetenz zu bestehen braucht. Wir finden bei Mitralinsufficienzen 2150 (No. 45), 1286 (No. 46 von 148 cm Körperhöhe!) und 2150 (No. 47) ccm. Der Fall mit Mitralinsufficienz + Stenose hatte 1250 und der mit Mitralstenose + Aorteninsufficienz 1470 ccm Residualluft. Die Pulmonalstenosen (No. 52 u. 53) hatten 1567 resp. 1180, die Pulmonalinsufficienz fast den kleinsten Werth von 689, doch sei bemerkt, dass dieser Fall ein trainirter Turner war und von Seiten des Circulationssystems keinerlei functionellen Störungen vorlagen. Die Diagnose wurde klinisch, röntgenologisch, elektrocardiographisch und endlich mit meiner[1]) gasanalytischen Methode festgestellt.

Einen der höchsten Werthe weist der Fall 55 mit 2305 ccm auf, der an einen Pulsus irregularis perpetuus litt, aber dabei kräftig war und seinen Militärdienst in der Zeit der Untersuchung, wenn auch schwer, aber doch zur leidlichen Zufriedenheit seiner Vorgesetzten leistete.

Für die ziemlich hohen Werthe, die ich bei den vier untersuchten Basedow-Kranken gefunden habe (1730, 1319, 1430, 2044), kann keine eindeutige Erklärung gegeben werden, es werden hier sicherlich nervöse und circulatorische Einwirkungen im Spiele sein.

1) J. Plesch, Eine neue Methode zur Diagnose congenitaler Vitien. Berliner klin. Wochenschr. 1908.



V. Die Reserveluft.

Unter Reserveluft verstehen wir diejenige Luftmenge, die durch forcirteste Exspiration ausgepresst werden kann.

Die biologische Bedeutung der Reserveluft liegt einerseits darin, die Lungen in einer, der Respiration und Circulation günstigen Spannung zu halten, andererseits für die momentanen Schwankungen des Stoffwechsels eine Sauerstoffmenge von genügend hoher Tension in den Lungen vorräthig zu haben, um das Hämoglobin arteriell sättigen zu können und die producirte Kohlensäure auf eine so tiefe Tension zu verdünnen, dass die Kohlensäureabgabe aus dem Blute ungehindert vor sich gehen kann. Da aber alle diese Momente nicht ausschliesslich durch die Reserveluft bedingt werden, sondern auch von der Residualluft, so wollen wir darauf näher nur bei der Besprechung der respiratorischen Mittellage eingehen und uns hier nur mit den Mengenvariationen unter verschiedenen physiologischen Bedingungen und in pathologischen Fällen, soweit solche gesondert von der Mittellage zu besprechen sind, beschäftigen.

Ein richtiges Bild über die Reserveluftverhältnisse werden wir, so wie bei den anderen Componenten der Lungenfüllung, nicht durch die Betrachtung der absoluten Zahlen bekommen, denn die Reserveluft ist mit keinem Factor der übrigen Körperfunctionen oder Eigenschaften proportional. So finden wir unter den von Bohr untersuchten gesunden Fällen bei annähernd gleicher Körpergrösse, bei gleich hohem Körpergewicht, bei demselben Geschlecht und in demselben Alter, das eine Mal eine Reserveluftmenge von 3000 und das andere Mal von 1560 ccm. Wollen wir uns ein wahres Bild über die Reserveluftverhältnisse verschaffen, so müssen wir die Reserveluft im Verhältniss zu den anderen Füllungsvolumina der Lungen betrachten. Die Reserveluft ist einerseits in Beziehung zu bringen mit der Vitalcapacität, und das andere Mal mit der Totalcapacität. Wenn wir aus den von Bohr mitgetheilten diesbezüglichen Befunden das Mittel ziehen, so ergiebt sich, dass die Reserveluft beim Gesunden ca. 40 pCt. der Totalcapacität und 46 pCt. der Vitalcapacität ausmacht.

Unsere Krankheitsfälle weichen recht erheblich von der Norm ab. Durch Muskelarbeit sehen wir sowohl bei dem gesunden Menschen in Fall 2 den Quotienten $\frac{\text{Vitalcapacität}}{\text{Reserveluft}}$ von 35 auf 43 gesteigert, wohingegen in dem Fall von Polycythämie (No. 29) von 59,5 auf 53,4 gesunken. Aus den Bohr'schen Angaben berechnete ich bei seiner Versuchsperson VII ein Ansteigen des Antheils der Reserveluft an der Vitalcapacität von 54 auf 60 pCt. und bei der Versuchsperson VIII ein Sinken von 45 auf 33. Bei der Versuchsperson II steigerte sich der Quotient von 41 nach einem Lauf auf 42 und nach einem zweiten Lauf sank er auf 33. Wir sehen also ein recht schwankendes Verhalten des Quotienten während oder nach der Arbeit, aber wir müssen auf Grund der Ueberlegungen, die wir verschiedentlich im Laufe dieser Abhandlungen schon gemacht haben und noch anstellen werden, als das Zweckmässige eine Steigerung des Quotienten während körperlicher Anstrengung betrachten, denn für die Circu-



lation ist die Erhöhung der Mittellage in der Arbeit erwünscht. Dementsprechend muss dann eben die Reserveluft auf Kosten der Complementärluft zunehmen. Das Sinken des Quotienten kann ebenfalls als Compensation gedeutet werden in den Fällen von grosser Anstrengung, wie dies der citirte Fall II von Bohr zeigt. Hier ist das fortgesetzte Laufen für das Herz eine so grosse Arbeit gewesen, dass eine Entleerung der Lunge selbst für einen Moment nicht erfolgen konnte. Es wäre falsch, wenn wir aus der grossen Betheiligung der Reserveluft an der Vitalcapacität auf eine hohe Mittellage schliessen würden, denn es kann selbstverständlich bei einer hohen Mittellage die Reserveluft sehr klein sein. Dies weist dann aber auf eine Schwäche der Circulation hin, da selbst auf die Dauer des Spirometerversuches die Circulation keinen grösseren Widerstand ertragen kann. Wir finden in der That die niedrigsten Zahlen in Fällen mit hoher Mittelcapacität, also bei Patienten, die an einer relativen oder absoluten Schwäche des Herzens gelitten haben. So finden wir die Reserveluft zu 11,8 pCt. der Vitalcapacität in dem Fall No. 40: Stokes'schen Kragen, bedingt durch eine Debilität des Herzens bei bestehender Kyphoskoliose. Mit der Besserung nahm der Antheil der Reserveluft an der Vitalcapacität auf 30,1 pCt. zu. Bei dem Fall 28 mit Ascites und Cirrhose der Leber sehen wir die Zahl 21,4. Die Herzkranken zeigen wohl mit geringen Ausnahmen durchwegs niedrige Werthe. Interessant ist der Befund bei den Nephritikern. Hier finden wir ebenfalls sehr niedrige Zahlen. Eine Erklärung hierfür können wir nicht geben, denn wir finden diese Verhältnisse sowohl bei den Fällen mit niedrigem, wie bei solchen mit sehr hohem Blutdruck. Grosse Reserveluftmengen finden wir bei Emphysematikern mit Bronchiektasien. Besonders zeichneten sich die Fälle 4, 5 und 7 mit 60,6, 47,7 und 54,8 pCt. darin aus. Die höchsten Werthe finden wir bei dem Fall 31 mit hochgradigster Anämie (71 pCt.) und beim Fall 48, wo eine Mitralinsufficienz und Stenose bestand (69,4 pCt.).

Viel deutlicher wird die functionelle Bedeutung der Reserveluft widergespiegelt in den Zahlen, die uns zeigen, wie gross der procentische Antheil der Reserveluft an der Totalcapacität ist.

Bei der Arbeit sehen wir auch hier den Werth in einem Fall von 31,9 auf 37,9 steigen, auch hier finden wir den niedrigsten Werth von 6,8 pCt. statt 40 pCt. der Norm bei dem Fall 38. Deutlicher aber präsentiren sich hier die niedrigen Werthe und wir können den früher ausgesprochenen Satz bestätigt finden, dass ceteris paribus ein kleines Reservevolumen auf einen circulatorischen Defect hinweist.

Die Tabelle No. 5, die die Befunde bei Herzkranken enthält, beweist uns zur Evidenz, dass bei den Herzerkrankungen im weiteren Sinne des Wortes die Entleerung der Lungen erschwert ist, denn wir finden diese niedrigen Zahlen bei hohen Werthen der Residualluft. Bei den Bronchitikern und den Emphysematikern sind die Verhältnisse ähnlich; der Grund hierfür ist ebenfalls, wie wir dies später noch des Näheren besprechen werden, in circulatorischen, aber auch respiratorischen Momenten zu suchen.



Tabelle 5.

Versuch No.	Reserveluft		
	in ccm	in pCt. der Totalcapacität	in pCt. der Vitalcapacität
40	228	6,8	11,8
41	890	23,8	30,1
42	1041	27,2	54,8
43	480	13,6	34,6
44	1032	21,7	33,6
45	1250	27,4	40,6
46	990	28,5	45,7
47	795	14,2	23,2
48	1210	40,3	69,4
49	590	15,9	26,6
50	987	31,5	45,1
51	907	18,9	27,8
52	1628	34,5	52,1
53	1090	29,5	43,4
54	2701	43,4	49,1
55	1816	25,8	39,0

Wie sehr die Entleerung der Lunge durch mechanische Momente beeinflusst werden kann, beweisen die Fälle 12 und 23. Im ersteren bestand ein Emphysem und die Reserveluft betrug 18,7 pCt.; nachdem das Emphysem operirt wurde, fanden wir 25 pCt. Im Fall No. 23 war vor der Operation des starren Thorax die Reserveluft 27,7 pCt. und nach der Mobilisirung des Brustkorbes hob sich der procentische Antheil der Reserveluft an der Totalcapacität bis zu 44,3 pCt.

VI. Die Complementärluft.

Die biologische und functionelle Bedeutung der Complementärluft kann unabhängiger von den übrigen Füllungcomponenten der Lunge behandelt werden. Unter Complementärluft wird schlechthin diejenige Luftmenge bezeichnet, die bei normaler Athemstellung durch angestrengte Inspiration noch eingeathmet werden kann. Die Lunge wird also durch die Complementärluft ad maximum gedehnt resp. gefüllt. Wir können sagen, dass je grösser die complementäre Luftmenge, um so grösser ist bei sonst gleichen Bedingungen die Dehnbarkeit der Lunge, um so ausgiebiger ist die inspiratorische Bewegung des Thorax. Wir haben demnach in der complementären Luft ein directes Maass für die jeweilig vorhandene Accommodationsbreite der Lunge. Es ist klar, dass je grösser die Dehnbarkeitsreserven der Lungen sind, um so günstiger ist dies für die Leistungsfähigkeit des Körpers zu beurtheilen. Wir werden also grosse Complementärluftzahlen als functionell günstig ansehen, kleine Zahlen für eine Einschränkung der Anpassungsfähigkeit d. h. für eine functionelle Minderwerthigkeit halten.

Als normale Grösse der Complementärluft ist bei Heranziehung der von Bohr für Gesunde festgestellten Werthe die Mittelzahl von 2740 ccm anzusehen, allerdings bei einer mittleren Körpergrösse von 174 cm. Im



Allgemeinen können wir es für normal halten, wenn die Complementärluft 50 pCt. der Totalcapacität beträgt.

Dass die Complementärluft eine Reserve für den Organismus darstellt, wird durch den Arbeitsversuch bewiesen, wir sehen in diesen Versuchen, dass sowohl während, wie nach der Arbeit die Complementärluft abnimmt, und dies ist auch der Fall, wenn die Arbeit in Sauerstoffatmosphäre geleistet wurde. In unserem Arbeitsversuche No. 2 sinkt die Complementärluft von dem Ruhewerth von 58,7 auf 49,5 pCt. der Totalcapacität. Das Steigen der Complementärluftmenge bei dem Falle von Polycythämie lässt auf eine eigenthümlich modificirte Compensation der Mehrarbeit des Herzens durch körperliche Anstrengung schliessen, aber wir wollen die Antwort auf diese Frage erst bei der Besprechung der Mittelcapacität zu geben versuchen.

Wir sehen die Grösse der Complementärluft von der Dehnbarkeit der Lunge abhängen und so werden wir am Besten bei den Fällen von Bronchiektasie mit Emphysem dieselbe beurtheilen können. Wir finden in der Tabelle No. 6, die eine Zusammenstellung der Emphysemfälle enthält, Werthe, die bis zur Hälfte der normalen Zahlen reducirt sind.

Tabelle 6.

Versuch No.	Complementärluft	
	in ccm	in pCt. der Totalcapacität
4	454	26,6
5	624	23,9
6	1282	29,7
7	1362	32,5
8	1930	35,8
11	1712	32,6

Beim reinen Bronchialasthma liegen die Werthe höher, sie betragen in unseren Fällen No. 9 und 10 44,2 resp. 37,8 pCt.

Wird die eine Lungenhälfte von der Athmung ausgeschaltet, wie dies bei dem Kranken No. 12, der an einem halbseitigen Empyem erkrankt war, der Fall ist, so bewältigt die gesunde Lunge den respiratorischen Bedarf des Organismus und wir können als Folge dessen beobachten, dass von der Complementärluft nur recht wenig übrig blieb, sie betrug nur 23,7 pCt. der Totalcapacität; nachdem das Empyem operirt worden, steigt die Complementärluft wieder bis zu dem Werthe von 38,8 pCt. an. Auch in andren Fällen, bei welchen die eine Lunge an dem respiratorischen Geschäft nicht betheiligt war, sehen wir ähnliche Verhältnisse. Insbesondere zeigen dies die Kranken No. 14 und 17, die an einer hochstehenden, einseitigen Pleuritis exsudativa gelitten hatten. Die Complementärluft beträgt in diesen Fällen 28,8 und 20,9 pCt. der Totalcapacität. Analog verhalten sich die Fälle No. 15 und 16, bei denen das Lungenvolumen durch ausgebreitete Tumoren eingeschränkt wurde. Der Fall No. 15 hat eine Complementärluft von 32,7 pCt. der Totalcapacität und der Fall No. 16 nur 90 pCt.

Die Fälle von Bechterew zeigen zwar geringere Zahlen als der



Norm entspricht, aber die Differenz ist hier nicht so in die Augen fallend, wie bei den vorher besprochenen Kranken. Der Unterschied ist wohl auf die geringere thoracale Dehnbarkeit, die bei diesen Patienten durch die Verknöcherung der Rippenwirbelgelenke bedingt ist, zurückzuführen. Interessant ist bei dem Fall No. 20 die Differenz, die zwischen der liegenden und der stehenden Stellung besteht. Im Stehen beträgt die Complementärluft 42,3 und im Liegen 37,8 pCt. Dieser Befund ist abnorm, denn es geht aus den Versuchen von Bohr hervor, dass bei Gesunden eben im Liegen die Complementärluft grösser wird. Wir können die Volumenänderungen der Lungen gerade auf Grund dieser Befunde nicht etwa, wie Bohr dies thut, auf die Function der Bauchmuskeln, sondern wohl auf die thoracale Starre beziehen. Wir haben gesehen, dass die Reserveluft beim Gesunden im Stehen grösser ist wie im Liegen, und zwar ist diese Differenz so gross, dass, trotzdem die Complementärluft im Liegen grösser wird, die Vitalcapacität doch kleiner ist im Liegen wie im Stehen. Wir neigen der Auffassung zu, dass im Liegen die Beweglichkeit der Rippenwirbelgelenke, und damit die Ausbreitung des Brustkorbes gehindert ist, die Rippen in tiefer Exspirationsstellung eingestellt sind und dass das die Ursache der Verringerung der Reserveluft ist. Wenn durch forcirte Inspirationsbewegungen der Widerstand voll und ganz bewältigt werden kann, dann erweitert sich der Brustkorb und die Complementärluft wächst an. Der fehlende Rest der Vitalcapacität kann durch die unvollkommene Bauchmuskelwirkung im Liegen bedingt sein. Beim Bechterew fällt eben die Aenderung der Complementär- und Reserveluft im Sinne des Gesagten auf das Conto der Bauch- resp. Zwerchfellathmung.

Nach Mobilisirung des inspiratorisch starren Thorax im Falle 23 trat eine Verringerung der Complementärluft ein. Während vor der Operation die Complementärluft 33,5 pCt. der Totalcapacität betragen hat, ist der procentische Antheil nach der Operation nur 25,8 pCt. Der Befund bei diesem Falle ist von besonderem klinischen Interesse, weil es uns doch darüber einen Aufschluss geben kann, ob eine Mobilisirung des Thorax bei einer sogen. Freund'schen Thoraxstarre von wirklich greifbarem Nutzen ist. Es sei hier bemerkt, dass bei der Operation nur die vorderen Rippenenden durchschnitten wurden. Es entstand dem zu Folge eine paradoxe Athembewegung des Thorax, indem er sich nicht exspiratorisch, sondern inspiratorisch einzog. Die Einziehung manifestirte sich selbstverständlich um so mehr, je tiefer der Patient geathmet hat. Da mit der Tiefe des Athemzuges der negative intrathoracale Druck zunimmt, so konnten die mobilisirten Rippen der Druckdifferenz keinen Widerstand leisten und die Rippen zogen sich ein. Sei die respiratorische Mittellage bei diesen Fällen wie immer (wir kommen noch später darauf zurück), eines geht mit Gewissheit aus unseren Zahlen hervor, dass bei dieser Operation der Donders'sche Druck sich nur beschränkt wird entfalten können, und mag auch die Operation für den Ruhezustand nützlich sein, die Compensationsbreite für die Arbeit ist dadurch eingeschränkt. Man könnte daraus folgern, dass, wenn eine



Mobilisirung der Rippen durchgeführt wird, diese an den hinteren Rippenenden zu erfolgen hätte. Der Effect wäre für die Beweglichkeit derselbe, und wir gewännen dadurch, dass die paradoxe Einziehung des Thorax schwerer zu Stande kommt, weil die Rippen erstens hinten weniger elastisch sind, zweitens, weil die musculäre Fixation der Rippen an ihrem hinteren Ende eine viel stärkere ist, als vorne. Ich würde mich auf Grund dieses einzigen Falles nicht auf so weitläufige Schlussfolgerungen eingelassen haben, wenn nicht von anderer Seite her dieselben Befunde erhoben worden wären. So hat Strauch[1]) bei seinen Fällen folgende in der Tabelle 7 enthaltenen Werthe gefunden.

Tabelle 7.

Versuch	Alter	Länge	Gewicht	Complementärluft	Reserveluft	Vitalcapac.	Residualluft	Mittelcapac.	Totalcapac.	Mittelcap. in pCt. d. Totalcapac.	Residualluft in pCt. d. Totalcap.
No. 1	17	184	69,0	1,86	1,21	3,07	2,96	4,17	6,03	69,2	49,1
No. 2 (7 Mon. post oper.) .	51	170	59,0	1,41	1,56	2,97	3,31	4,87	6,28	77,4	52,6
No. 3 (ante oper.) . . .	57	162	67,5	1,69	1,19	2,88	4,65	5,84	7,53	77,7	61,8
No. 4 (8 Mon. post oper.)				1,31	1,09	2,40	4,08	5,17	6,48	79,6	62,8

Wir sehen also, dass die Resultate der Freund'schen Operation nur mit der grössten Reserve beurtheilt werden dürfen.

Die Fälle von progressiver Muskelatrophie, Eventeratio diaphragmatica, Cirrhosis hepatis und Diaphragmalähmung zeigen bezüglich der Complementärluft keine Besonderheiten, sie haben alle eine normale oder etwas geringere Grösse.

Was die Anämischen betrifft, so sind die Befunde sehr variabel, sie schwanken zwischen 17,8 und 41,7 pCt. Der Mittelwerth unserer Fälle 30—35 beträgt 32,9, also einen Werth, der ca. um ein Drittel niedriger als der Normalwerth ist. Bei der Nephritis scheint keine Abweichung von der Norm der Complementärluft zu bestehen, wir finden nämlich Werthe von 37,5, 43,6, 40,7, 56,4 pCt.

Bei der Myocarditis sehen wir in den schweren Fällen mit grosser Dyspnoe die Complementärluft auf 22,3 (No. 42) resp. 25,8 (No. 43) gesunken. Bei dem Fall von Myocarditis mit grosser Stauung und Kyphoskoliose ist die Menge sowohl während der Decompensation, wie nach der Behebung derselben sogar übernormal gross, sie betrug 52,5 resp. 55,8 pCt. Die Deutung dieses Befundes ist recht schwierig. Am nächstliegendsten ist hierfür die Kyphoskoliose heranzuziehen. Für die Mehrzahl der Herzkranken wird jedenfalls die Complementärluft recht tief stehen, das zeigt uns schon der bei Asthma cardiale in tiefster Inspirationsstellung fixirte Thorax. Analog liegen die Verhältnisse bei Herzklappenfehlern. Mit Ausnahme der Fälle 47 (46,6 pCt.), 49 (44,7 pCt.) und 51 (49,3 pCt.) ist die Complementärluft bei allen tief und wir können wohl

1) Strauch, Therapie der Gegenwart. October 1909.



sagen, dass mit der Schwere des Herzfehlers proportional die Complementärluft abnimmt. Bei den Basedow-Kranken finden wir wechselnde, zwischen 28 und 37 pCt. liegende Werthe, dieselben können deshalb keine besondere pathologische Bedeutung haben.

VII. Die Totalcapacität.

Unter Totalcapacität verstehen wir diejenige Luftmenge, die uns anzeigt, wie viel Luft die Lungen bei tiefster Inspiration in sich aufnehmen können.

Eine grössere Bedeutung kommt der Totalcapacität sicherlich nicht zu. Die Grösse des Thorax ist etwas fix Gegebenes, welche durch Krankheit, Accommodation etc. nach beendeter Entwickelung kaum eine nennenswerthe Vergrösserung erleiden kann. Es wird selbstverständlich Fälle geben, bei denen durch Uebung das Totalvolumen der Lungen zugenommen hat, doch müssen wir von diesen Individuen absehen, da es sich hier um einen speciellen Training der Athmungsmusculatur handelt. Wie leicht durch Uebung das Totalvolumen um einige hundert Cubikcentimeter vergrössert werden kann, ist seit der Erfindung des Spirometers von Hutchinson allen Forschern, die Vitalcapacitätsbestimmungen ausgeführt haben, bekannt. Das Totalvolumen kann uns nur über die Grösse und ev. Constitution des Patienten Aufschluss geben. Bei pathologischen Veränderungen kann die Lungencapacität kleiner, aber kaum grösser werden. Das Kleinerwerden können wir beobachten in Fällen, in welchen die respirirende Oberfläche durch ausgebreitete Entzündung (Pneumonie) oder Destruction wesentlich verringert ist, dann in Fällen, bei denen die Lungen comprimirt sind (Sero-Pyo-Pneumothorax) oder wo die Respirationsmuskel gelähmt sind. Eine Vergrösserung des Totalvolumens ist dagegen nur in sehr beschränktem Maasse zu erwarten. Bei dem in starrer Inspirationsstellung fixirten Thorax ist das Totalvolumen auch nicht grösser als bei einem trainirten Gesunden, denn selbst solche Kranke haben noch eine complementäre respiratorische Bewegung, und es liegt deshalb gar kein Grund vor, dass diese Personen ihr Totalvolumen vergrössern.

Wenn wir also hier auf das Totalvolumen näher eingehen, geschieht dies lediglich aus physiologischem Interesse. In der Pathologie ist dieses Maass sicher zu entbehren.

In der Tabelle No. 8 ist unser Versuchsmaterial nach der Grösse des Totalvolumens geordnet. Wir wollen an der Hand dieser Tabelle versuchen festzustellen, ob eine Abhängigkeit zwischen dem Totalvolumen und anderen Individualconstanten des Körpers bestehen. Diejenigen Fälle, die in der Tabelle mit einem Kreuzchen versehen sind, sind bei den einzelnen Betrachtungen auszuschliessen, da bei diesen Kranken, durch die bei ihnen bestehende pathologische Veränderung die Lungen in ihrer totalen Entfaltung behindert wurden.

Was das Alter anlangt, so können wir im Allgemeinen sehen, dass zwischen 20—30 Jahren die Lungenvolumina die grössten sind. Dies ist aber durchaus nicht immer der Fall, denn wir sehen z. B. bei dem 22 jährigen gesunden Versuchsindividuum No. 1 ein Totalvolumen von



Tabelle 8.

Laufende No.	Alter	Gewicht	Höhe	Dist. jug. pub.	Taillenumfang	Lennhoffindex	Thoraxumfang	Länge d. Brustwirbels	Länge des Sternums	Totalvolumen	
55	22	83	181	58	80	92	91	36	18	6958	Puls. irreg. perp.
3	22	82	175	52	70	75	95	37	18	6300	Gesund
54	22	68	118	58	71	?	85	—	—	6227	Gesund
59	19	67,5	176	53	74	71	84	31	15	6108	Basedow
9	21	60,7	164	56	75	75	86	32	18,5	5882	Asthma
31	41	—	162	54	63	86	76	—	—	4652	Sec. Anaem., Carc. ventr.
47	31	72	169	50	92	54	92	37	19	5581	Mitralis-Insuff.
34	25	57	157	43	70	61	84	35	15	5350	Lymphoma malign.
8	58	55	168	50	83	61	90	—	—	5345	Emphys.
33	40	56,5	166	49	75	65,6	83	32,5	15,5	5005	Anaem. pernic.
35	40	73	168	48	96	50	93	36	16	4930	Anaem., Lues d. Nervensyst.
36	35	66,5	164	47	80	59	95	33	12	4853	Nephritis
28	57	77	178	50	**106**	47	97	35	17	4823	Ascites! Cirrhos. hep. ×
51	57	72	174	47,5	93	51	100	34	16	4800	Aort. insuff.
44	41	87	161	61	102	60	104	—	—	4706	Arteriosklerose
52	21	—	165	47	73	65	81	32,5	16	4695	Pulmonalstenose
25	45	57	165	56	80	75	89	—	—	5629	Event. Diaphragmat. ×
30	44	59	163	57	67	85	71	32	16	4640	Polycythaemie
45	50	87,5	181	48	103	56,5	106	43	18	4610	Mitr. insuff., Fettleibigkeit
39	35	69	162	46	118!	39	97	38	16,5	4428	Nephritis
23	19	68	174	51	86	60	92	36	18,5	4330	Starrer Thorax ×
56	32	54	171	49	71	69	81	32,5	14,5	4320	Basedow
6	30	65	173	54	82	66	94	31	16	4311	Asthma u. Emphys.
7	41	71	150	46	74	62	86	35	14	4199	Bronchitis, Emphys.
1	22	67	170	48	66	73	96	34	17	4158	Gesund
26	30	52	166	50	67	75	80	31	15	4171	Diaphragma-Lähmung ×
32	49	63	156	45	65	69	83	34	14	3913	Sec. Anaem., Carc. ventr.
42	41	50,2	156	44,5	67	66,5	79	33,5	14,5	3848	Myocarditis
14	29	55	172	53	74	71,5	81	36	15	3841	Pleuritis ×
41	31	56	152	39	84	46,5	96	—	13	3741	Myocard. Stokes'scher Kragen ×
49	26	46	165	45	67	67	77	35	15	3730	Mitr. sten.
53	26	50	154	52	78	67	83	29	14	3688	Pulm. sten.
16	67	57	164	53	89	61	94	—	—	3583	Lungentumor ×
58	26	47	148	42,5	158	73	78	31	12,5	3552	Basedow
43	62	104	172	46,5	11!	41,5	106	32,5	17	3535	Myocarditis ×
46	36	57,9	148	43	80	54	91	35	13	3466	Mitr. insuff.
18	23	56	169	51	69	75	76	33	16	3406	Tuberculose ×
50	32	48,5	162	47	71	67	69	32	16	3182	Pulmon. sten.
48	52	47,6	157	42	66	64	81	32	15	3005	Mitr. insuff. et sten.
38	22	48	153	54	71	76	74	—	—	2993	Anaem. Nephritis
10	55	56	173	53	73	73	85	40	17,5	2970	Asthma
37	35	65	155	49	75	65	79	30	15	2871	Nephritis
15	36	58	153	42	90	47	79	30	14,5	2714	Lungentumor ×
5	53	88	152	43	74	58	79	32	15	2599	Asthma bronch. et card.
17	55	67,6	165	57	94	61	93	37	18	2592	Tuberc., Pleuritis ×
4	15	33,5	148	42	59	71,5	44	—	—	1706	Bronchiektasie

nur 4158 ccm, gegen 6900 ccm der gleichalterigen und auch sonst ähnlichen Fälle. Ob bei dieser Beobachtung die mit dem Alter auftretende Verringerung der Gelenkigkeit der Thoraxverbindungen eine Rolle spielt, wollen wir dahingestellt sein lassen.

Das **Körpergewicht** scheint keinen besonderen Einfluss auf die

Capacität der Lungen zu haben, Wenn wir auch in den ersten Reihen recht hohe Körpergewichte verzeichnet sehen, die den Körperhöhen durchaus proportional sind, so finden wir doch in den unteren Reihen Gewichte verzeichnet — ganz abgesehen von den hydropischen Patienten — die sogar theilweise diejenigen übertreffen, die das grösste Totalvolumen aufweisen.

Eine auffallende Gesetzmässigkeit zeigt die Relation zwischen Körpergrösse und Totalcapacität. Je höher das Individuum, umso grösser ist das Luftquantum, welches von den Lungen aufgenommen werden kann. Es ist selbstverständlich, dass die Tabelle Fälle enthält, bei welchen diese Gesetzmässigkeit nicht nachweisbar ist, aber diese Fälle zeigten alle Veränderungen, die eine vollkommene Füllung der Lungen unmöglich machten, und wir müssen annehmen, dass die Zahlen nicht den maximalen Füllungsgrad der Lungen darstellen. Noch eclatanter wird der Zusammenhang, wenn wir die Totalcapacität im Verhältniss zur Distantia jugulo-pubica betrachten. Dieses Maass ist für unsere Zwecke entsprechender, weil die Distanz zwischen dem Jugulum und dem Schambein die wirkliche Grösse des Rumpfes anzeigt im Gegensatz zu der Körperhöhe, die doch in sehr beträchtlichem Maasse von der Länge der Beine abhängig ist. Die Distantia jugulo-pubica verhält sich zur Körpergrösse in der Norm wie 1 : 3. Eine absolute Proportionalität können wir selbstverständlich auch hier nicht erwarten, aber wir sehen doch ganz deutlich, dass, je grösser die Körperhöhe bezw. je grösser die Distantia jugulo-pubica ist, umso grösser ist die Totalcapacität der Lungen. Die Länge der Brustwirbelsäule, sowie die Länge des Sternums könnte auch ein Maass für die Grösse des Thorax abgeben. Diese Werthe enthält die Tabelle ebenfalls. Auch hier können wir sagen, dass eine gewisse Proportionalität zwischen der Länge des Sternums bezw. der Brustwirbelsäule und dem Lungentotalvolumen besteht.

Der Taillenumfang und der Lennhoffindex ist für unsere Frage nicht von Belang. Fettleibigkeit, Ascites etc. beeinflussen den Taillenumfang, und wir können nur bei normal gebauten und genährten Menschen aus dem Lennhoffindex einen Schluss ziehen.

Im Grossen und Ganzen können wir sagen, dass die Körpermaasse keinen berechtigten Schluss auf das Totalvolumen der Lunge erlauben, wenn auch eine gewisse Abhängigkeit von Körpergrösse, Thoraxbreite, Rumpflänge und Brusthöhe besteht.

Ich glaube, dass es berechtigt ist, aus den angeführten experimentellen Zahlen, um zu einem Normalmaass zu gelangen, die Mittelwerthe zu berechnen. Wir finden dann:

Unter pathologischen Zuständen können wir — wie bereits gesagt — kaum eine Aenderung im Sinne einer Vergrösserung erwarten.

Demgegenüber finden wir unter unseren Patienten eine beträchtliche Zahl, bei welchen das Totalvolumen kleiner erscheint. Wir können sagen, dass sämmtliche Zustände, die die Athmung auf irgend eine Weise hindern, auch das Totalvolumen verkleinern. So sehen wir z. B. im Fall 28 bei einer Körpergrösse von 178 cm nur eine Totalcapacität von 4,8 Litern. Der Taillenumfang von 106 cm bei dem sonst mageren



Lebercirrhotiker mag uns einen Begriff von der Ascitesmenge geben, die sich in der Bauchhöhle angesammelt hat. Ein grosser Ascites ist sicherlich ein grosses Athemhinderniss, denn es werden durch die gehemmten Diaphragmaexcursionen eben diejenigen Lungenpartien sich nicht entfalten können, die für das Lungenvolumen ausschlaggebend sind. — Genau so ist zu beurtheilen der Fall No. 26 mit einer einseitigen Diaphragmalähmung und der Fall 43 mit Höhlenhydrops bei Myocarditis (Taillenumfang 111 cm!).

Sehr lehrreich ist der Fall No. 23, bei welchem ein typisches Bild der starren Dilatation des Thorax mit Emphysem vorlag. Das Totalvolumen von 4330 ccm bei einer Körperlänge von 174 cm müssen wir als klein bezeichnen. Wir sehen also, dass selbst das chronische Volumen pulmonum auctum keine Vergrösserung, sondern eine Verringerung des Totalvolumens aufweist. Diese Verhältnisse finden wir auch bei den anderen angeführten Emphysemfällen. Ein weiteres Interesse gewinnt dieser Fall dadurch, dass nach der Mobilisirung der Rippen das Totalvolumen nicht zunahm, sondern im Gegentheil, auf 4180 ccm sank. Ein weiterer Beweis dafür, dass durch die paradoxe Athmungsexcursion der freigemachten Rippenenden die Lungen sich noch schwerer entfalten können.

Es ist selbstverständlich, dass in Fällen, wo Lungenpartien durch Destructionen ausgeschaltet sind, das Lungenvolumen abnimmt. Die Fälle 15 und 16 mit Lungentumor zeigen diese Verhältnisse genau so deutlich, wie die Fälle 18 und 17 von Tuberculose. Zu dieser Gruppe können wir auch die Fälle von Pleuritis (17) und Empyem (12) rechnen und es kann wohl berechtigt der Satz aufgestellt werden, dass die Abnahme der Totalcapacität ein Maass für die Grösse der ausgeschalteten Lungentheile abgiebt.

VIII. Die Mittellage.

Unter respiratorischer Mittellage verstehen wir diejenige Füllung der Lunge, die sich, genau ausgedrückt, aus der Residual- und Reserveluft und dem halben respiratorischen Volumen zusammensetzt. Es bildet also die Mittellage den mittleren Füllungsgrad der Lunge. Durch diese exacte Begriffsbestimmung erscheint die Mittellage von der respiratorischen Excursionsänderung unbeeinflusst, im Gegensatz zu den bisherigen Definitionen, nach welchen die Mittellage aus der Residual- und Reserveluft bestehen soll (Bohr). Acceptirten wir diese Definition, so würde eine Mittellage bei jeder Aenderung des Respirationsvolumens sich schon ändern müssen, und wir würden bei der Berücksichtigung dieser Verhältnisse einen Fehler begehen. Aus unseren ermittelten Daten wird sich also auch ohne Weiteres die Mittellage ergeben.

Untersuchungen über die Mittellage liegen nicht viel vor. In neuester Zeit hat hauptsächlich Bohr die Aufmerksamkeit der Physiologen und Kliniker auf diesen Begriff gelenkt. Er untersuchte hauptsächlich die Aenderungen der Mittellage unter den verschiedensten physiologischen Bedingungen, im Stehen, Sitzen, Liegen, nach kurzer oder länger dauernder Arbeit, und bemühte sich, zu ermitteln, ob die Grössenänderungen der



Mittellage von der Circulation oder Respiration oder von beiden ausgelöst werden. Seine biologischen Versuche ergänzte er durch Versuche an Emphysematischen und kam zu dem Schluss, dass sowohl die Aenderungen unter geänderten physiologischen Bedingungen, als auch beim chronischen substantiellen Emphysem einen zweckmässigen Reflex darstellen, durch den im normalen Organismus durch functionelle Inanspruchnahme resp. bei den Kranken den Functionsstörungen entgegengewirkt wird. Wollen wir die Versuchsergebnisse prüfen resp. den Folgerungen Bohr's nachgehen, so müssen wir zunächst die Fragen beantworten: ob die Mittellage ein Reflex ist, durch welche Bedingungen dieser Reflex ausgelöst wird, endlich welche Rolle der Mittellage in allgemeinen und in den compensatorischen Einrichtungen des Organismus zukommt.

Nach unseren Untersuchungen müssen wir zu dem Schluss kommen, dass die Mittellage wirklich einen Reflex darstellt, an dessen Zweckmässigkeit unter physiologischen und den meisten pathologischen Bedingungen nicht zu zweifeln ist. Alle Functionen, die sich aus irgend einem Grunde ohne Beeinflussung des Willens ändern, können im breiteren Sinne des Wortes als Reflex aufgefasst werden. Nach Maassgabe des vorliegenden Materials ist es sichergestellt, dass die Mittellage keine constante, sondern eine sich den jeweiligen Ansprüchen anpassende variable Grösse darstellt, und dass in den Aenderungen eine gewisse Gesetzmässigkeit besteht; deshalb sind wir gezwungen, für die Einstellung der Mittellage einen Reflexmechanismus verantwortlich zu machen. Da in der Biologie kaum ein unzweckmässiger Reflex bekannt ist, so können wir schon aus diesem Grunde a priori behaupten, dass wir es hier mit einem zweckmässigen Reflex zu thun haben. Dieser Schluss ist per analogiam gewonnen, und wir wollen auch inductiv die Richtigkeit dieses Satzes zu begründen suchen. Leider ist die Lehre von der Mittellage noch sehr jung, und wir werden Lücken in unserer Begründung offen lassen, die durch weitere Forschung ausgefüllt werden müssen. Wir werden aber auch sehen, dass die Frage der Arbeit lohnt, denn sie bildet das Verbindungsglied in der Kette der correlativen Functionen zwischen Circulation und Respiration.

Um die Frage der Mittellage systematisch abhandeln zu können, müssen wir die physiologische Bedeutung derselben uns klar zu machen suchen. Die Lunge wird durch die mittlere Luftfüllung in einer gewissen constanten Spannung gehalten, welche das Aequivalent für den Donders-schen Druck darstellt. Wäre keine Lungenfüllung da, so würde der Donders'sche Druck auf 0 herabsinken. Da wir die Bedeutung der intrathoracalen Druckdifferenz für die Circulation im Sinne von Donders erkannt haben, so sind wir gezwungen, in der Mittellage zunächst einen circulatorischen Hilfsfactor zu suchen. In der That werden wir in den folgenden Ausführungen finden, dass sich die Mittellage dem circulatorischen Bedarf anpasst. Wie jede physiologische Function durch das Zusammenwirken der anderen Organe unterstützt resp. bis zu einem gewissen Grade ersetzt werden kann, so wird auch die Mittellage nicht allein als Behelf für die Circulation in Betracht kommen, sondern nur einen circulatorischen Hilfsfactor darstellen. Die Zweckmässigkeit dieser Einrichtung werden wir besonders in pathologischen Fällen erfahren, in



welchen eben die Leistungsfähigkeit der Lunge herabgesetzt ist, oder wo die Lungen zunächst ihrer unersetzlichen Aufgabe der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe gerecht werden müssen und, dieser Aufgabe ungeachtet, ja sogar zum Schaden ihrer secundären circulatorischen Hilfsaufgabe wird entsprechen müssen. Mit einem Worte, es würde zu grundfalschen Speculationen führen, wenn wir die Mittellage aus einem einzigen Gesichtspunkt betrachten würden. Es muss nachdrücklichst und wiederholt darauf hingewiesen werden, dass wir die Mittellage, genau so wie andere Körperfunctionen, von einem umfassenderen Gesichtspunkte aus anzusehen gezwungen sind.

Es erscheint als eine Luxusfunction des Organismus, dass die Mittellage nicht allein von der Residualluft gebildet wird, sondern dass noch ausserdem die Lungen von der Reserveluft gedehnt werden. Dem ist aber nicht so. Ich habe schon bei der Besprechung der Residualluft darauf hingewiesen, dass sich die gesunden Lungen bis auf einen ganz geringen Rest entleeren können, und dass die Residualluftmenge recht eigentlich nur diejenigen Wege füllt, die durch ihren anatomischen Bau nicht zu comprimiren sind. Da aber der Donders'sche Druck nur durch die Bekämpfung des elastischen Widerstandes der Lunge aufrecht erhalten wird, muss noch eine Luftmenge in der Lunge vorhanden sein, um die Lungen in Spannung zu halten, so dass die erwähnte scheinbare Luxusfunction durch diese Erklärung eine Bedeutung gewinnt.

Es wäre falsch, wenn wir aus der Füllung der Lunge auf deren Spannung resp. auf die Höhe des Donders'schen Druckes schliessen würden. Selbst bei demselben Individuum kann dieser Schluss nur mit einer gewissen Reserve gezogen werden. Es ist zu bedenken, dass die elastische Spannung nicht proportional verläuft, und es wird demgemäss einer bestimmten Volumenzunahme nicht eine entsprechende Spannung folgen. Hat die Elasticität des Lungenparenchyms abgenommen, so wird natürlich einer grossen Lungenfüllung nur eine relativ kleine Druckdifferenz entsprechen. Die Grösse der Mittelcapacität allein kann uns also nicht ohne Weiteres über die intrathoracalen Druckverhältnisse Aufschluss geben, sondern wir werden stets noch andere Momente mit in Erwägung ziehen müssen.

Unabhängig von dem Donders'schen Druck verläuft der respiratorische Gasaustausch. Der Bedeutung der alveolären Gasfüllung ist von jeher eine besondere Würdigung der Physiologen zu Theil geworden, und wir müssen sagen, dass der Einfluss der Gasspannungen in den Alveolen bezüglich der Sauerstoffversorgung recht gut durchgearbeitet ist, wenn auch die einschlägigen Fragen durchaus nicht als gelöst anzusehen sind. Wir kennen für den Sauerstoff sehr genau die Dissociationscurve des normalen Blutes, und es ist uns auch zur Genüge bekannt, welchen Tensionen des Sauerstoffes in der geathmeten Luft es bedarf, um das Blut mit Sauerstoff zu sättigen. Ebenso stehen die niedrigsten Spannungsgrenzen fest, die eine Oxydation des Hämoglobins noch zulassen. Theoretisch wird also die Mittellage nur solange sich vergrössern lassen, bis die alveoläre Sauerstofftension durch das Hinzutreten der Athmungsluft



wieder so hoch wird, dass eine Sättigung des Hämoglobins möglich wird. Wir wollen uns dies zahlenmässig überlegen. Nehmen wir an, die Mittellage betrüge 2000 ccm mit einer alveolären Sauerstoffspannung von 16 pCt.; es wäre dann in den Lungen 320 ccm O_2 vorhanden mit einer Tension von 114 mm Hg. Würde der Organismus seinen Sauerstoffbedarf ohne Athemzüge eine Minute lang decken, so bliebe nach einer Minute nur noch 70 ccm O_2 zurück mit einer alveolären O_2-Spannung von 3,5 pCt. gleich 12,5 mm Hg[1]). Da die Kohlensäureproduction proportional der Sauerstoffaufnahme verläuft, wäre bei dieser niedrigen Sauerstoff- und entsprechend hohen Kohlensäurespannung weder eine Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff, noch eine Kohlensäureabgabe möglich. Um das Leben zu erhalten, muss sich ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Sauerstoffverbrauch, Sauerstoffzufuhr und alveolärer Sauerstofftension einstellen. Bleiben wir bei unserem Beispiel, so wird sich das Gleichgewicht dann eingestellt haben, wenn durch die Athmung 250 ccm Sauerstoff entsprechend 1250 ccm Luft so zugeführt wird, dass die alveoläre Sauerstofftension auf 114 mm Höhe gehalten wird. Thatsächlich athmet ein Fall mit Werthen, wie sie das angeführte Beispiel hat, 16 Mal 500 ccm pro Minute = 8000 ccm. Rechnen wir den schädlichen Raum etwa so hoch, wie die höchsten gefundenen Werthe von Siebeck dies zeigen, also für 200, so müssen 16 Mal 200 = 3200 ccm von dem Athemvolumen abgezogen werden. Es kommen also von den 8000 ccm nur 5000 ccm nach den Lungenalveolen. Damit dieses Luftvolumen bis auf 16 pCt. seinen Sauerstoff verliert, wird von dem Blut 5 pCt. = 250 ccm aufgenommen werden. Führen wir dieses Beispiel fort, und nehmen wir nur eine Mittelcapacität von 1000 an, so würde die in 16 Athemzügen zu ersetzende Sauerstoffmenge auch nur 5000 ccm betragen, um dieselbe alveolare Tension zu erhalten. Für die Sauerstoffversorgung ist es also bei gleichen sonstigen Bedingungen auf die Dauer gleichgiltig, zu welcher Mittelcapacitätsmenge sich die eingeathmete Luft hinzumengt. Würde das Athemvolumen kleiner, so muss bei gleichbleibendem Sauerstoffbedarf und alveolarer Sauerstofftension die Mittellage ebenfalls kleiner werden, um eine bessere Ausnützung des Sauerstoffes zu ermöglichen. Hat sich also ein dynamisches Gleichgewicht einmal eingestellt, so ist es gleichgiltig, wie gross die Mittellage ist, zu welcher sich die Athemluft hinzumengt. Genau so steht es mit der Kohlensäureabgabe. Hat sich auch hier ein dynamisches Gleichgewicht eingestellt, so ist die Grösse der Mittellage für die Abgabe der Kohlensäure irrelevant.

Ganz anders ist es aber unter Verhältnissen, in denen sich die Nothwendigkeit eines grösseren Sauerstoffaufnahme- und Kohlensäureabgabebedarfes einstellt. In diesem Falle wäre die Sauerstoffversorgung sogar bei einer Verminderung der alveolären Sauerstofftension bis zu 70 mm Hg nicht gestört, und doch ändert sich die Mittellage. Des Sauerstoffes wegen müsste sich die Mittelcapacität selbst bei zweimal so grossem

1) In dieser Berechnung ist der Einfachheit halber die Wasserdampfspannung etc. vernachlässigt.



Sauerstoffverbrauch nicht ändern und bei Verdoppelung der Athemtiefe und maximalster Sauerstoffausnützung der alveolaren Sauerstofftension könnte schon das Vierfache des Ruhesauerstoffbedarfes verbraucht werden. Genau so steht es mit der Kohlensäureabgabe.

Aus respiratorischen Rücksichten braucht sich also die Mittellage, selbst bei momentan einsetzender und sehr grosser Arbeit, nicht zu ändern. Es scheint noch Manches darauf hinzudeuten, dass die Grösse der Mittellage eher davon abhängt, die Abgabe der Kohlensäure nur bis zu einem gewissen Grade zu gestatten. Der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes ist nur wenig gewürdigt und es liegt doch nahe, dass es für die Function des Organismus, auch abgesehen davon, dass er den Athemreiz bildet, von fundamentaler Bedeutung ist, dass das arterielle Blut durch übermässige Lüftung nur bis zu einem gewissen Grade seine Kohlensäure verliert; andererseits ist es ebenso lebenswichtig, die überschüssige Kohlensäure abzugeben. Es ist klar, dass bei einer hohen Mittellage eine grössere Kohlensäureabgabe nöthig ist, ohne den procentischen Gehalt der alveolären Kohlensäure wesentlicher zu erhöhen, als bei einer geringen Füllung der Lunge, oder mit anderen Worten, es werden bei einer Abgabe von 100 ccm Kohlensäure in einem Raum von 1000 — 10 pCt., in einem Raum von 2000 nur 5 pCt. betragen. Das alles hat jedoch ebenfalls nur für die ersten Minuten Bedeutung; sobald sich wieder das dynamische Gleichgewicht eingestellt hat, ist es ziemlich gleichgiltig, ob die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe in einer hohen oder niedrigen Mittellage erfolgt. Für den Gasaustausch wird einzig und allein die Tiefe und Frequenz der Athmung in Betracht kommen. Kurz gefasst, können wir also sagen, dass die Mittellage weder auf die Kohlensäureabgabe, noch Sauerstoffaufnahme einen Einfluss hat, mit Ausnahme derjenigen wenigen Minuten, die nach der Aenderung der Mittelcapacität verstreichen. Die Mittellage ist nöthig, damit beim Athmungsstillstand, wenn auch nur auf kurze Zeit, die Oxydation nicht leidet, und die Kohlensäureabgabe nicht momentan unmöglich wird. Es darf allerdings nicht ausser Acht gelassen werden, dass für die Diffusion der Gase die Flüssigkeitsschicht ganz besonders wichtig ist. Die Diffusion wird aus den gespannten Alveolen leichter vor sich gehen, als bei einer wenig gespannten Lunge mit contrahirter elastischer Textur.

Wenn also die einmal eingestellte Mittellage für den Stoffaustausch auf die Dauer nicht mehr in Betracht kommt, so wirft sich unwillkürlich die Frage auf, welche Bedeutung sie eigentlich bei dem Athmungsgeschäft hat. Wir haben gesagt, dass die Anpassungsfähigkeit der Athemfunction von der Complementärluft und von der Frequenz der Athmung abhängt. Da die Totalcapacität des Individuums eine nur relativ wenig veränderliche Constante ist, so können wir sagen, dass, je geringer die Mittelcapacität, um so grösser ceteris paribus die Anpassungsbreite der Athmung sein wird. Bedenken wir weiterhin, dass die Ventilation der Lungen im Wesentlichen von der Tiefe der Athmung, und diese wieder von der Complementärluft in beträchtlichem Maasse abhängt, so haben wir in der Grösse der Mittellage ein functionelles Maass für

die Tüchtigkeit der Lungen. Wollen wir die Function eines Organes prüfen, so kommt es nicht allein darauf an, dass wir sehen, ob es den Anforderungen entsprechen kann, sondern auch darauf, ob die Inanspruchnahme zweckmässig und mit einer möglichst grossen Oekonomie erfolgt.

Ich selbst möchte die Ausathmung nicht für eine rein passive Function halten. Es gab, wie bekannt, Forscher, die annahmen, dass die Exspiration einfach durch die Zusammenziehung der gespannten, elastischen Gewebe und der sich in ihre Ruhelage zurücksehnenden Rippen erfolgt. Ich glaube gezeigt zu haben, dass auch die Exspiration gleich der Inspiration eine gewisse active Muskelthätigkeit beansprucht.

Das ruhige Athmen wird hauptsächlich von dem Diaphragma und den Intercostalmuskeln besorgt. Bei keiner Muskelfunction war eine so diametral entgegengesetzte Meinungsdifferenz zwischen den Forschern wie eben bei den Intercostalmuskeln. Schon Hamberger hat im Jahre 1727 und 1748 geglaubt, dass die äusseren Rippenmuskeln die Rippen heben und die inneren die Rippen senken, und schon zu jener Zeit äusserte Hamberger die Meinung, dass bei der Inspiration auch ein Theil der Intercostales interni wirksam sein müsse, weil diejenigen Muskelbündel, welche zwischen den Knorpeln liegen — die M. intercartilaginei — bei ihrer Verlaufsrichtung und bei der Krümmung der Knorpel nach oben, dieselbe Bewegung, d. h. die Hebung der Rippen hervorrufen müssen wie die Intercostales externi. Manche, wie Volkmann[1]) und Budge, halten den ganzen M. intercost. int. für einen Inspirationsmuskel, der die Rippen hebt. Volkmann hat mit W. A. Freund einen Fall beobachtet, bei welchem ein Defect der 3. und 4. Rippe bestand, und zwar dort, wo Knochen und Rippen zusammenstossen. Der Knorpel- und Knochendefect nahm also die Stelle ein, wo nach Wegnahme des grossen Brustmuskels beide Lagen der intercostalen Muskeln, innere wie äussere, zu Tage liegen, indem die Intercostales externi nicht über die Grenzen der knöchernen Rippen hinausgingen und die weiter nach vorne liegenden Interni unbedeckt liessen. Bei diesem Falle konnte Volkmann direct beobachten, dass bei langsamen und tiefen Inspirationen die äusseren und inneren Intercostalmuskeln gleichzeitig in Action waren. Dass die M. intercostales Inspiratoren sind, glauben noch Gad, Rosenthal[2]), Bergendal und Bergmann[3]) u. A. m. Gad und Fick haben bei einem Modell die Intercostalmuskeln mit Froschmuskeln nachgeahmt, und nach deren Reizung die Hebung der parallel beweglichen Hebel nachweisen können.

Martin und Hartwell haben ein Stück der Intercostalmuskel lospräparirt und darauf geachtet, dass der Muskel seinen nervösen Zusammenhang intakt behalte. Sie fanden synchron mit der Exspiration eine Bewegung im Muskel, und geben als Resultat ihrer Arbeit an, dass die M. intercostales interni bei Hunden und Katzen auch exspiratorische

1) Volkmann, Zur Theorie der Intercostalmuskel. Arch. f. Anat. u. Physiol. Bd. 2. S. 315.

2) Rosenthal, Herrmann's Handb. d. Physiol. Bd. 4. S. 193.

3) Bergendal und Bergmann, Skand. Arch. f. Physiol. 1897. Bd. 7. S. 187.



Thätigkeit entfalten, allerdings geschieht dies bei Hunden nur bei forcirter Athmung. Masoin und R. du Bois-Reymond[1]) haben die Versuche von Martin und Hartwell wiederholt und kamen zu dem Ergebniss, dass die Zwischenknorpelmuskeln synchron mit dem Zwerchfell arbeiten, also Inspiratoren sind, die aber nur bei angestrengter Athmung thätig sind, bei normaler Athmung keine Bewegung zeigen. Sie fanden ferner, dass nach dem Stillstande der Athmung im Zustande der Apnoe die Zwischenrippenmuskeln später als das Zwerchfell mit ihrer Arbeit einsetzen. Dem gegenüber haben Weidenfeld[2]), v. Ebner, Henle[3]) u. A. keine Betheiligung der Intercostalmusculatur bei der Respiration experimentell feststellen können.

Wenn wir bei mageren Individuen oder bei Menschen mit Pectoralisdefecten die Zwischenrippenmusculatur abtasten, so finden wir bei ruhiger Athmung de facto keine respiratorische Bewegung und ich glaube, dass die M. intercostales externi und interni bei der normalen Athmung kaum theilnehmen, aber ihre Thätigkeit bei forcirter Athmung zu leugnen, ist man nicht berechtigt. Es gab Forscher, welche die Intercostalmuskel nur als eine Füllung der Intercostalräume betrachtet haben und die ganze Function dieser Muskel darin erschöpft sahen, dass sie glaubten, die Intercostalmuskeln haben die Aufgabe, die Lungen vor dem Druck der Atmosphäre zu schützen. Wir wollen diese Aufgabe nicht leugnen, aber wir finden diese Erklärung gerade so einseitig, wie die, welche den Intercostalmuskeln nur inspiratorische Thätigkeit zuschreibt. Die erwähnten Versuche mit dem parallelbeweglichen Hebel haben unstreitbar ihre Richtigkeit, die schräg verlaufenden Muskelfasern in der Anordnung der M. intercostales interni müssen bei der Fixation der darüberliegenden Rippe die Rippen heben, den Knochen-Knorpelwinkel der Rippen gerade strecken und somit den Thorax erweitern und das Sternum nach vorne stossen, aber dann ist es auch eben so richtig, dass, **wenn die untere Rippe fixirt ist, und die Contraction von oben nach unten erfolgt, die Rippen die entgegengesetzte Bewegung ausführen müssen. Nun sehen wir bei der Respiration, dass beim Einathmen die Ausbreitung des Thorax quasi in einer peristatischen Welle erfolgt, die sich von oben nach unten fortpflanzt. Es wird bei der Inspiration die erste Rippe fixirt, und die Rippen fixiren sich eben als Function der Intercostales der Reihe nach. Bei der Exspiration verläuft aber diese Welle in umgekehrter Richtung und es werden durch die Bauchmuskeln jetzt die untersten Rippen fixirt, die darüberstehende Rippe wird ebenfalls durch die Intercostalmusculatur angezogen.** Jeder Muskel kann die Richtung seiner Zusammenziehung von seinen beiden Enden aus ändern — der Effect bleibt derselbe, ob ich bei fixirtem Unterarm durch Contraction des Biceps den Oberarm nähere, oder um-

1) P. Masoin und R. du Bois-Reymond, Zur Lehre von der Function der Musculi intercostales interni. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1896. S. 85.

2) Weidenfeld, Sitzungsber. d. Kais. Academie. Wien 1894. Bd. 103. S. 24; und Centralbl. f. Physiol. Bd. 10. S. 253.

3) Henle, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1880. S. 185.



gekehrt, wenn ich bei fixirtem Oberarm und Schulter, durch die Contraction des Biceps den Unterarm hebe. Genau so verhält es sich bei dem Intercostalmuskel. Ist der Fixationspunkt oben, so werden die unteren Rippen gehoben, und es entspricht dies der Inspiration, ist hingegen der fixe Punkt unten, so werden die oberen Rippen herunter gezogen und es entsteht die Exspiration. Ich glaube, dass diese Deutung sich ungezwungen aus der Beobachtung, die jeder an sich selbst ausführen kann, ableiten lässt und der thatsächlichen Function der Intercostalmuskel entspricht. Die inspiratorische Zusammenziehung des Zwerchfells geschieht tetanisch. Bei der Zusammenziehung wird das kaum active Centrum tendineum, ähnlich wie ein Zeltdach gezogen und abgeflacht, und die musculösen Randtheile gerade gezogen. Dieses Geradestrecken zeigen insbesondere die seitlichen Partien, bis die vordere Portio sternalis ihrer Kürze und Schwäche wegen die Formveränderung nur wenig beeinflusst. Das Zwerchfell wird sich bei einer derartigen Bewegung von der Thoraxinnenwand abheben. Dieser Bewegung folgen auch nothgedrungen die Lungen, die mit ihrer Pleura visceralis an die Pleura parietalis des Zwerchfells dicht anliegen und es wird der durch das Abheben des Zwerchfells entstandene sogenannte Complementärraum bei jeder Inspiration ausgefüllt, und die Lungenränder verschieben sich nach unten.

Sobald die Contraction des Muskels aufhört, wird einerseits durch den stets im Thoraxraum herrschenden Donders'schen Druck, andererseits durch das Hinauftreiben der Bauchorgane und den Tonus der Bauchmusculatur das Diaphragma seine Wirkung nach oben zurück erlangen und dadurch die Luft aus den Lungen pressen. Es wirkt also demnach das Zwerchfell passiv als ein mächtiger Exspirationsmuskel.

Sei dem aber wie ihm wolle, eines ist unstreitbar, dass die Inspiration eine viel grössere Muskelthätigkeit bedingt als die Exspiration. Es muss bei der Beurtheilung der Athmungsökonomie hauptsächlich die Einathmung ins Auge gefasst werden. Die Mittellage bedingt gewissermaassen eine constante Inspirationsstellung des Thorax, und zwar müssen die Inspirationsmuskeln ständig in einem Tonus gehalten werden, der Gleichgewicht mit dem elastischen Zug der Lungen und Rippen zu halten fähig ist. Nun ist es uns aus der Muskelphysiologie bekannt, dass die Arbeit des Muskels an der Grenze ihrer Contractilität um das Vielfache wächst, und es wird deshalb bei hoher Mittellage derselbe Ventilationseffect mit grösserer Muskelanstrengung erfolgen, als bei niedriger Mittellage. Wenn wir noch bedenken, dass der höhere Muskeltonus bei höherer Mittellage an und für sich einen grösseren Energiebedarf bedeutet, so ist es klar, dass die Athemarbeit mit der Höhe der Mittellage proportional zunehmend ist. Mit anderen Worten: es wird einer hohen Mittellage ein vergrösserter Stoffwechsel entsprechen, was für Kranke, die an irgend einer Störung der Sauerstoffversorgung leiden, schon aus dem Grunde eine nicht zu unterschätzende oxydative Mehrleistung bedeutet, weil sie ausserdem noch eine erschwerte Athmungsarbeit nach sich zieht.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass, je höher die Mittellage ist, um so oberflächlicher die Athmung bei derselben Athemarbeit werden



muss. Wir dürfen bei diesen Betrachtungen noch eines nicht vergessen: dass bei dem Integral von elastischen Membranen, wie es wohl die ganze Lunge darstellt, um denselben Volumenzuwachs zu erreichen, eine vielfach grössere Kraft nöthig ist, wenn die Spannung der Membran an der Grenze, als wenn sie am Anfang ihrer Dehnbarkeit erfolgt. Es wird also für dasselbe respiratorische Volumen ein verschiedener Kraftaufwand nöthig sein bei wenig und bei stark gespannter Lunge.

Nach diesen Erörterungen wird der Satz einleuchtend, dass es für die Arbeitsökonomie des Körpers vortheilhaft ist, wenn die Mittellage klein ist. Dasselbe gilt für die Ventilation der Lunge. Formuliren wir das Criterium einer kräftigen Athemfunction, so können wir sagen, dass eine tiefe, nicht frequente Athmung, mit geringer Mittellage das Günstigste ist. Die Athemfrequenz spielt insofern eine Rolle bei der functionellen Beurtheilung der Lunge, weil wir doch mit jedem Athemzuge mit einer unnützen Luftmenge zu rechnen haben, die im sogenannten schädlichen Raum zurück bleibt. Je oberflächlicher und je frequenter die Athmung ist, um so häufiger wird diese Luxusarbeit betrieben. Bei tiefer Athmung sind grössere Kräfte nöthig, als bei oberflächlicher Athmung, und so weist eine grosse Respirationstiefe auf einen grösseren Kraftaufwand des Athembewegungsapparates hin. Wenn also ein Individuum in der Muskelarbeit den Sauerstoffmehrbedarf durch frequente und oberflächliche Athemzüge zu decken sucht, müssen wir dasselbe für minderwerthig ansehen im Gegensatze zu denen, die mit tiefen und seltenen Athemzügen den Sauerstoff ihrem Lungenblute zuleiten. Wir haben hier wieder eine Analogie mit der Herzfunction. Auch bei dieser sahen wir, dass Leute, die mit kräftigen, grossen Herzschlägen und selteneren Contractionen das Blut im Umlauf halten, besser daran sind als solche, die in der Arbeit nicht das Schlagvolumen, sondern ihre Pulsfrequenz erhöhen.

Die Mittellage muss eine besondere Bedeutung als circulatorischer Hilfsfactor haben. Die intrathoracale Drucknegativität aspirirt das in den Venendepots befindliche Blut in das rechte Herz, und es wird die Aspiration proportional der Grösse des Donders'schen Druckes erfolgen. Da eine gewisse Lungenspannuug durch die Mittellage stets vorhanden ist, so ist auch die Zuströmung des Blutes zum Herzen gesichert. Die Respiration ruft Schwankungen des intrathoracalen Druckes hervor und es wird demgemäss in der Inspirationsphase der Athmung mehr Blut zufliessen können als in der Exspiration, d. h. während des Sinkens des Donders'schen Druckes. Die Bedeutung der intrathoracalen Druckdifferenz für die Circulation ist zuerst von Donders erkannt worden, und wir können uns noch heute voll und ganz seinen hier folgenden Ausführungen anschliessen.

Die ausser dem Thorax liegenden Venen unterliegen dem Druck einer Atmosphäre, während die Gefässe in der Brusthöhle von aussen nur durch einen Druck belastet sind, der um die interthoracale Druckdifferenz geringer ist. Dem herrsehenden Luftdruck wirkt die Elasticität der Lunge entgegen. Dieser elastische Widerstand beträgt bei einer normalen Exspiration 7,5 mm Hg, nach einer gewöhnlichen Inspiration



9 mm Hg und kann sich beim tiefsten Inspirium bis 30—40 mm Hg steigern. Dieselbe Druckdifferenz wird also auf die in dem Thorax befindlichen Gefässe wirken. Die Druckdifferenz kann durch den Müller-schen und Valsalva'schen Versuch, d. h. bei abgeschlossenem Mund und abgeschlossener Nase und höchster inspiratorischer Anstrengung der Musculatur bis zu 36—74 mm sinken und beim umgekehrten Versuch, d. h. bei angestrengter Exspiration, während die Glottis geschlossen ist, bis 82—100 mm steigen.

Es handelt sich also unter normalen Verhältnissen um einen negativen Druckunterschied im Brustraum von 9 mm. Für die Strömung des Blutes ist dies von hoher Bedeutung, es bildet aber andererseits keinen nennenswerthen Widerstand gegen die systolische Zusammenziehung des Herzens. Der Donders'sche Druck wird ja im Wesentlichen nur auf die dünnwandige Arteria pulmonalis, auf die Capillaren der Lunge, auf die Venenwandungen und sicher auch auf das diastolisch erschlaffte Herz wirken, und kaum die elastischen Arterien oder das voluminöse Herzfleisch der linken Kammer beeinflussen. Das rechte Herz muss sich also gegen den 8 mm Hg negativen Druck zusammenziehen. Der gesammte Druck des rechten Herzens beträgt nach sehr ungenauen Schätzungen, wie dies die Versuche von Tigerstedt jun. darstellen, im Mittel $^1/_3$ des Druckes, im linken Herzen, also rund 40 mm Hg. Wenn gegen diesen Druck 8 mm wirken, so sind das 25 pCt. der gesammten Druckleistung des rechten Herzens. Der negative Druck kann sich aber bei angestrengtem Inspirium bis zu 40 mm steigern, d. h. es müsste das Herz, um den normalen Druck im kleinen Kreislauf aufrecht zu erhalten, circa zweimal so stark arbeiten. Diese Ueberlegung stimmt deshalb nicht, weil der Donders'sche Druck doch auch auf die Lungencapillaren wirkt. Wenn aber die Capillaren gedehnt werden, so wird der gegen die Herzarbeit wirkende periphere Widerstand geringer, und es muss bei geringerem absoluten Blutdruck mehr Blut umlaufen können, als in der Norm. Für den kleinen Kreislauf bildet also die respiratorische Mittellage einen regulirenden Factor, der quantitativ sicher viel höher anzusetzen ist, als die neuerdings durch Weber bestätigte Annahme der vasomotorischen Regulation der Lungengefässe. Mit dieser Ueberlegung, die teleologisch leicht verständlich ist, stimmen die Thatsachen überein, die wir experimentell festgestellt haben. Wir können das Gesagte kurz dahin zusammenfassen, dass die Mittellage einen circulatorischen Hilfsfactor darstellt, der sich mit den Anforderungen, die an den kleinen Kreislauf gestellt werden, ändert. Die pathologischen Veränderungen der Mittellage müssen auch von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet werden, denn nur auf diesem Wege werden die anscheinend bizarrsten Erscheinungen verständlich. Die Mittellage ist also (gleiche elastische Verhältnisse der Lunge vorausgesetzt) ein Spiegelbild der vorhandenen Verhältnisse des rechten Herzens und der Blutfülle der grossen Körpervenen, d. h. ein functionelles Maass für den kleinen Kreislauf. Was die factischen Aenderungen der Mittellage unter veränderten körperlichen Bedingungen anbelangt, und wie sich diese bei den krankhaften Processen



verschiedenster Art verhält, haben wir in einer Reihe von Fällen untersucht; die Ergebnisse sind in der beiliegenden Generaltabelle übersichtlich zusammengefasst und in Tafeln diagraphisch dargestellt.

Die Mittellage ist, so wie alle anderen respiratorischen Grössen, sehr variabel. Ein bestimmter Zusammenhang mit Körpergrösse, Gewicht, Alter etc. lässt sich nur gezwungen finden. Als relativer Werth schwankt die Mittellage zwischen 50—60 pCt. der Totalcapacität. Die Abweichungen nach unten weisen auf die Tüchtigkeit des Kreislaufes hin, wogegen das Anwachsen der Mittelcapacität einen sicheren Schluss auf die Schädigung des kleinen Kreislaufes erlaubt.

Sowohl die von Lovén, wie von Bohr und von mir angestellten Untersuchungen konnten die Annahme Panum's, dass sich die Mittellage beim Uebergang von sitzender zu stehender Stellung erhöht, nicht bestätigen. Beim Liegen hingegen sind recht beträchtliche Differenzen vorhanden. Sowohl die Vitalcapacität, wie die Mittellage wird kleiner im Liegen und grösser im Stehen. Die von Bohr angeführten diesbezüglichen Versuche haben leider keine absolute Beweiskraft, weil die Mittellage von Bohr nicht exact bestimmt wurde. Bohr vernachlässigte nämlich, die Residualluft in jeder Körperstellung zu untersuchen, er nahm die Residualluft als eine constante Grösse an und addirte die mit dem Spirometer in verschiedenen Stellungen ermittelte Residualluftmenge, zu der einmal festgestellten Residualluftmenge. Auf die Unzulänglichkeit dieser Versuche hat bereits Hasselbach hingewiesen. Corrigiren wir die Bohr'schen Untersuchungen dementsprechend, so wird die Richtung der Bohr'schen Versuchsausschläge dennoch unverändert bleiben, denn im Liegen verringert sich sowohl die Residualluft, wie auch die Reserveluftmenge, dies gilt aber nur für Untersuchungen, die bei Gesunden ausgeführt werden. Bei Untersuchungen an pathologischen Fällen darf die Feststellung der Residualluft nicht unterbleiben, denn es kann vorkommen, dass bei mangelhaften respiratorischen Bewegungen im Liegen eventuell die Bauchmusculatur eine kleine Reserveluft auszupressen fähig ist und ein grosses Residualluftvolumen zurückbleibt.

Werfen wir die Frage auf, weshalb die Mittellage im Liegen abnimmt, so käme bei der Beantwortung zunächst der verminderte Stoffwechsel in Betracht, dann die Behinderung der Athembewegungen und die Blutvertheilung in den Lungen. Bohr hat durch seine Untersuchungen die Verminderung des Stoffwechsels als Ursache ausschliessen können. Ich will einen solchen Versuch hier wegen seiner Instructivität anführen.

Tabelle 9.

	Vitalcapacität	Reserveluft	Complementärluft	pro kg und Minute		Mittelcapacität	$\frac{CO_2}{O_2}$	Puls	Athmungszahl
				CO_2	O_2				
Versuch II: stehend	4,70	2,48	2,22	209	250	3,19	0,84	72	5,1
20 Min. liegend	4,35	1,75	2,60	239	248	2,81	0,96	58	4,6
Versuch IX: liegend 45 Min. lang	3,81	1,28	2,53	215	263	3,28	0,82	56	11,3
sitzend 15 Min. später .	4,01	1,91	2,10	213	261	3,71	0,82	64	13,7



Es geht aus diesen Untersuchungen deutlich hervor, dass die für die liegende Stellung charakteristische Aenderung der Mittelcapacität, wie auch die Aenderungen des Pulses und der Respirationszahl keine directen Folgen des herabgesetzten Stoffwechsels sind.

Die Behinderung der Athembewegungen würde die Mittellage nicht herabdrücken können, da sie nur auf die Reserveluft einen Einfluss ausüben kann. Eine Ursache für die Aenderungen der Mittellage können wir, wie ich meine, nur in den veränderten circulatorischen Verhältnissen finden, die sofort bei der Lageänderung eintreten muss. Das venöse Blut muss gegen seine Schwerkraft nach dem Herzen strömen. Wenn auch durch die in den Venenröhren befindlichen Klappen der Rückfluss des Blutes gehindert ist, so besteht doch ein gewisser hydrostatischer Druck, der der Strömung entgegen wirkt. Theilweise zur Bekämpfung dieses Widerstandes dient der Donders'sche Druck, d. h. die Mittellage. Sobald durch das Liegen der hydrostatische Druck in den Venen wegfällt, wird zur Beförderung des Venenblutes eine geringere intrathoracale Druckdifferenz genügen und die Mittellage wird kleiner. Ob noch andere circulatorische Momente hier eine Rolle spielen, sei dahingestellt, wir können aber in den geschilderten Aenderungen einen weiteren Beweis dafür erblicken, dass in der That die Mittellage in erster und hauptsächlichster Linie dem Kreislauf dient und sich nach den Anforderungen, die vom Organismus an den Kreislauf gestellt werden, reflectorisch einstellt.

Bei angestrengter Thätigkeit, also bei grossem Sauerstoffverbrauch, nimmt die Mittellage zu. Dieser Satz wird sowohl durch die Untersuchungen von Bohr wie durch meine Untersuchungen bestätigt. Auch bei diesen Versuchen, ebenso wie bei den anderen, beging Bohr den Fehler, die Residualluft nicht bestimmt zu haben. Dass die Residualluft ebenfalls Aenderungen aufweist, zeigen meine Versuche, wie ich diese im entsprechenden Capitel angeführt habe. Bohr führt Aenderungen der Mittelcapacität durch körperliche Anstrengung auf zwei Momente zurück, das eine Mal auf die durch die Vergrösserung der Athemarbeit bedingte Vergrösserung der respiratorischen Oberfläche, das andere Mal auf circulatorische Momente. Bohr sucht diese doppelte Ursache durch Versuche zu unterstützen, die er ausgeführt hat, um zu sehen, wie sich die Mittellage nach Einathmung von kohlensäurereichen und sauerstoffarmen Gasgemischen gestaltet. Er fand, dass bei der Einathmung von kohlensäurereichen Gemischen, wie auch bei der Athmung sauerstoffarmer Atmosphäre die Mittellage schnell grosse Höhen erreichte. Aus diesen Versuchen schloss er, dass die Vergrösserung der Athemoberfläche den Gasaustausch wesentlich fördert. Ich kann seinen Ausführungen nicht beistimmen und bin der Meinung, dass die Aenderung der Mittellage durch Muskelanstrengung gleichfalls lediglich einen circulatorischen Reflex darstellt, und mit der Respiration kaum etwas zu thun hat. Bohr musste auf Grund seiner Theorie der activen gassecretorischen Thätigkeit der Lungen die Ansicht vertreten, dass es für die Lunge, dieselbe als





Drüse gedacht, von Bedeutung ist, wenn sich ihre Oberfläche vergrössert. Die gassecretorische Theorie haben sogar schon die Schüler Bohr's (Krogh u. A.) aufgegeben. Es wird also misslich erscheinen, noch Argumente gegen diese Theorie anzuführen, doch möchte ich selbst zu den vielen noch besonders eine Thatsache hinzufügen und zwar die, dass bei geringen Sauerstofftensionen die Sättigung des venösen Blutes genau so wie es in vitro geschieht, den Gesetzen der Dissociationscurve erfolgt. Für den Gasaustausch, wie ich oben klarzulegen versuchte, kommt nur die Ventilation der Lunge, also die Athemfrequenz und die Athemtiefe in Betracht. Die Aenderung der Mittellage würde nur für die ersten Athemzüge den Gasaustausch, verbessern; sobald sich das dynamische Gleichgewicht hergestellt hat, hört dieser Vortheil wieder auf. Wenn also die Mittelcapacität während der ganzen Dauer einer geleisteten Arbeit in einer bestimmten erhöhten Lage verharrt, ja sogar, wenn diese sich mit der zu leistenden Arbeit — man könnte sagen — proportional vergrössert, so bleibt zur Erklärung dieses Phänomens nichts Anderes übrig, als die Bedürfnisse der Circulation. Wir hätten Bohr falsch verstanden, würden wir nicht hervorheben, dass Bohr ebenfalls die circulatorische Bedeutung der Mittellage erkannt hat, aber er hat sie nicht in dem Maasse gewürdigt, wie wir es thun. Wir müssen die Ansicht Bohr's, wonach die erhöhte Mittellage die Circulation in den Lungen begünstige, erweitern. Der Donders'sche Druck wird nicht nur auf die Lungen-, sondern auch auf die ganze Circulation einen beschleunigenden nnd erleichternden Einfluss ausüben, und dieser Hilfe ist die Circulation bedürftig. Durch unsere hämodynamischen Arbeiten zieht sich gewissermaassen wie ein rother Faden der Gedanke, dass die Circulation durch den Sauerstoffverbrauch gesteuert wird. Die circulatorische Grundregel ist, dass zwischen Blutzufuhr und -Abgabe nur auf kurze Zeit geringe Differenzen bestehen können, für die Dauer muss sich ein Gleichgewicht einstellen. Es obliegt bezüglich der Blutbeförderung dem rechten Herzen die gleiche Grössenaufgabe wie dem linken Herzen. Das viel schwächere rechte Herz wird sich nur so seiner gesteigerten Arbeit entledigen können, wenn sich die Widerstände im kleinen Kreislauf verringern. Wenn wir von der bis zur Evidenz bewiesenen Thatsache absehen, dass die Lungengefässe auch von Vasomotoren beeinflusst werden, so ist für eine Steigerung der Circulation im kleinen Kreislauf die Compensation in der Herabsetzung der Widerstände in dem Lungenkreislauf gegeben d. h. es muss als Folge die Mittellage erhöht werden. Eine weitere Aufgabe der erhöhten Mittellage wird es sein, das nöthige, vom linken Herzen beförderte Blutvolumen in das rechte Herz zurück zu saugen.

Um Bohr's Annahme, dass es sich bei der Erhöhung der Mittellage vorwiegend um einen respiratorischen Reflex handelt, weiter zu entkräften, habe ich in den Fällen 1, 2, 29, 54 sehr angestrengte körperliche Arbeit in reinem Sauerstoff leisten lassen und dabei durch eine geeignete Vorrichtung die producirte Kohlensäure absorbirt. Es konnte also weder Sauerstoffmangel noch Kohlensäureanhäufung während des Versuches eintreten. Diese Versuche haben nun ergeben, dass sich die



Mittellage in Sauerstoffatmosphäre genau so ändert, wie es bei normalen Arbeitsbedingungen der Fall ist. Wäre also von einem respiratorischen Reflex die Rede, so hätte sich die Mittellage bei der Einathmung von reinem Sauerstoff nicht zu ändern brauchen, und so beweist auch dieser Versuch, dass die Erhöhung der Mittellage nur circulatorisch hervorgerufen wird. Weitere Versuche Bohr's zeigten, dass die Mittellage sowohl bei Sauerstoffmangel wie bei Kohlensäurereichthum der Inspirationsluft, sich höher einstellt. Hohe Sauerstofftension hat auf die Mittellage keinen Einfluss. Trotzdem es sehr verlockend scheint, diese Erscheinungen als respiratorische Reflexe aufzufassen, können wir einer solchen Ansicht nicht beistimmen, sondern erblicken in der Erhöhung der Mittelcapacität nur einen circulatorischen Reflex. Bohr sagt, dass bei Einathmung sauerstoffarmer Luft zwar der Stoffwechsel nicht gesteigert wird, dass aber auf andere Weise grössere Forderungen an die Arbeit der Lungenzellen gestellt werden, indem die Concentration des Sauerstoffes um die Zelle abnimmt. Er meint also, dass bei einer besseren Entfaltung der Lunge die active Sauerstoffaufnahme durch die Alveolarzelle besser erfolgen kann. Wir haben es bereits hervorgehoben, dass Bohr den respiratorischen Gasaustausch nicht als eine den physikalischen Gesetzen folgende Diffusion, sondern als eine active Zellthätigkeit ansieht. Ich möchte zu den bereits angeführten Gegenbeweisen ein weiteres Argument zur Bekämpfung dieser Theorie heranziehen. Ich meine meinen Sackversuch, der, wie ich glaube, geeignet ist, nicht nur die Gassecretionstheorie, sondern auch die Theorie, wonach die grösste Menge aufgenommenen Sauerstoffs in den Lungen verbraucht wird, zu entkräften. Bei meinem Sackversuch wird aus einem mit reinem Stickstoff gefüllten Sack ein- und ausgeathmet. Es wird sich nach einer Weile im Sack Sauerstoff und Kohlensäure befinden und zwar in einer Menge, die mit dem Blute im rechten Herzen im Gleichgewicht steht. Das Punctum saliens des Versuches ist, dass auch Sauerstoff abgegeben wird. Es ist im Organismus keine Zellthätigkeit bekannt, die nach doppelter Richtung zu functioniren im Stande ist, jede Zelle ist polarisirt. Wäre die Theorie Bohr's richtig, so wäre die alveolare Zellthätigkeit für den Sauerstoff resorptiv, aber nicht secretorisch, wie es bei meinem Sackversuch anzunehmen wäre; andererseits, wenn die Oxydation oder der grösste Theil derselben in den Lungen stattfände, würden diese den Sauerstoff behalten und nicht in einer Menge abgeben, die dem physikalischen Gleichgewicht — wie dies meine directen Versuche beweisen[1]) — entspricht.

Wenn wir also die Erhöhung der Mittellage aus dem Gesichtspunkt des Gasaustausches betrachten, so kommen wir zu Fehlschlüssen, nehmen wir aber die Veränderung der Mittellage als einen circulatorischen Reflex an, so wird die Erklärung einfach und einleuchtend.

Ich habe schon darauf hingewiesen, dass sich die Circulation je nach dem Sauerstoffbedürfniss des Organismus regulirt und so können wir auch hier sagen, dass, wenn die Oxydation des Venen-

---

1) Plesch, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910.

blutes nicht vollkommen vor sich geht, der Sauerstoffmangel nur durch circulatorische Mehrarbeit compensirt werden kann. In der That finden wir folgende Versuchsergebnisse (Tabelle 10) in der erwähnten Arbeit Bohr's angeführt.

Tabelle 10.

	Vital-capacität	Reserveluft	Complementär-luft	Mittel-capacität	pro kg und Minute: CO_2 Produc.	pro kg und Minute: O_2 Verbr.	$\frac{CO_2}{O_2}$	Puls
Versuchsperson IX:								
Stehend atmos. Luft	4,13	2,06	2,07	3,74	159	187	0,81	66
Stehend 11,3 pCt. O_2	4,08	2,18	1,90	3,91	238	248	0,96	73
„ Arbeit 11,3 pCt. O_2	4,03	2,24	1,79	4,02	504	465	1,08	93
Stehend atmos. Luft	4,14	2,06	2,08	3,73	—	—	—	76
Versuchsperson VII.								
Sitzend atmos. Luft	4,82	2,41	2,41	4,44	268	329	0,82	—
Sitzend 7,9 pCt. O_2, 6 Min. lang	4,92	2,89	2,03	4,82	371	289	1,28	—
„ 7,9 „ O_2, 16 „ lang	1,71	0,69	1,02	5,83	—	—	—	—
Versuchsperson II:								
Liegend atmos. Luft	4,49	1,74	2,75	2,66	—	—	—	—
Liegend 60 pCt. O_2, 10 Min.	4,43	1,66	2,77	2,64	—	—	—	—
Liegend atmos. Luft, 16 Min.	4,35	1,56	2,79	2,62	—	—	—	—
Versuchsperson IX:								
Liegend atmos. Luft	3,67	1,06	2,62	3,20	209	242	0,86	55
Liegend 4,5 pCt. CO_2	3,47	1,53	1,94	3,87	213	241	0,88	58
Liegend atmos. Luft, 10 Min.	3,58	0,92	2,66	3,15	—	—	—	55
Sitzend atmos. Luft	3,99	1,97	2,02	3,79	189	225	0,84	73
Sitzend 7,6 pCt. CO_2, 5 Min.	4,04	2,83	1,21	4,60	—	209	—	80
Sitzend atmos. Luft, 5 Min.	4,11	1,87	2,24	3,57	—	—	—	78

Aus den Zahlen geht ohne Weiteres hervor, dass bei einer Sauerstofftension, bei der die arterielle Sauerstoffsättigung noch vollkommen oder annähernd vollkommen erfolgen kann, die Mittellage nicht zunimmt; die Zunahme wird nur dann eclatant, wenn die Sauerstoffspannung in dem respirirten Gase so tief sinkt, dass die Arterialisirung des Blutes nur mangelhaft ist. Nun muss der Sauerstoffmangel durch eine erhöhte Circulation ausgeglichen werden, und wir sehen, entsprechend diesem compensatorischen Erforderniss, die Mittellage ansteigen. Dass dem so ist, beweist, wie schon erwähnt, die Thatsache, dass bei erhöhter Sauerstofftension der respirirten Luft die Mittellage nicht beeinflusst wird.

Genau dieselbe Ueberlegung, wie wir sie jetzt für den Sauerstoffmangel ausgeführt hatten, gilt für den Kohlensäurereichthum in der Atmosphäre. Das Blut muss den überschüssigen Theil der producirten Kohlensäure abgeben und dies kann es nur durch Vermehrung der Circulationsarbeit. Die Kohlensäure bildet den directen Athemreiz, und wir sehen am deutlichsten eben in den Versuchen mit erhöhter Kohlensäuretension die Wechselbeziehungen zwischen Circulation und Respiration in Erscheinung treten. So zeigt uns die Tabelle bei 4,5 pCt. CO_2-Gehalt in der Inspirationsluft die Mittellage zu 3,87 Liter und den Puls zu 58, und bei 7,6 pCt. CO_2-Gehalt wächst die Mittellage zu 4,6 Liter und der Puls zu 80 heran. Nach diesen Versuchen kann man doch ohne weiteres



sagen, dass die Erhöhung der Mittellage nicht für die Respiration, sondern für die Circulation eintritt.

Ganz anders ist aufzufassen die grössere Mittelcapacität bei Stenosen der Luftwege. In diesen Fällen wollen wir einen respiratorischen Reflex zugestehen. Die Lungenventilation wird selbstredend auch vom negativen intrathoracalen Druck abhängen, da doch die Strömung der Luft bei gleich weitem Zuführungsgang schneller ist bei grösserer als bei kleinerer Drucknegativität. Die Mittellage stellt sich also bei Veränderung der Athemwege deshalb höher ein, um nicht denselben oder kleineren Athembewegungen grössere inspiratorische und exspiratorische Druckdifferenzen zu schaffen, und sucht auf diesem Wege die Verengerung zu paralysiren. Dass diese Aenderung naturgemäss mit einer Veränderung des Athemtyps einhergehen muss, versteht sich von selbst. Das Interessante ist bei diesem Vorgange, dass die Circulation secundär gleichfalls in Mitleidenschaft gezogen wird. Wir finden nämlich in solchen Fällen eine geringe Ausnutzung des Venenblutes, ein erhöhtes Schlagvolumen und einen sehr frequenten Puls. Bezüglich der Veränderung der Mittellage bei apnoischer oder dyspnoischer Athmung kann ich Bohr auch nicht ganz beistimmen, weil ich keine Abhängigkeitsbeziehung zwischen den Volumverhältnissen und der respiratorischen Arbeit der Lunge erblicken kann. Die diesbezüglichen Versuche sind sehr leicht auszuführen und zeigen deutliche Ausschläge. Wir wissen, dass nach forcirter Athmung und ausgiebiger Lungenlüftung eine Athempause eintritt, die wir apnoischen Zustand nennen; im Gegensatz dazu kennen wir den dyspnoischen Zustand, der sich dann einstellt, wenn wir längere Zeit den Athem angehalten hatten. Es zeigte sich bei den Bohr'schen Versuchen, die ich vollständig bestätigen konnte, dass in der Apnoe die Mittelcapacität ab- und bei der Dyspnoe die Mittellage zunimmt. Während der forcirten Atmung ohne vermehrten Sauerstoffverbrauch muss die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes zunehmen, das Blut kehrt wenig ausgenützt von den Geweben in das Herz zurück und enthält auch in den Arterien abnorm wenig Kohlensäure, weil es überventilirt wurde. In diesem Falle ist die Verminderung der Mittellage und damit die Herabsetzung des Donders'schen Druckes das zweckmässige Mittel, die circulatorische Strömungsgeschwindigkeit herabzusetzen. Nur so kann der Sauerstoff bis auf den normalen Spiegel ausgenützt werden und die Kohlensäure auf das richtige Niveau gebracht werden. Beim dyspnoischen Zustand besteht das Umgekehrte. Da muss die Circulationsgeschwindigkeit durch die grosse Mittellage erhöht werden, um die angesammelte Kohlensäure abgeben zu können und den verminderten Sauerstoffgehalt des Blutes zu ersetzen.

Wir sahen aus den bisherigen Ausführungen, dass für physiologische Verhältnisse die Mittellageänderungen als eine rein circulatorische Hilfseinrichtung aufzufassen ist, und wir wollen jetzt an der Hand unseres Versuchsmaterials dazu übergehen, zu untersuchen, ob in pathologischen Zuständen der Mittellage auch eine andere Bedeutung zukommt. Am nächstliegendsten ist die Untersuchung der Mittelcapacität bei dem

Emphysem, also bei einem Zustand, bei dem die Lungen gross und gebläht sind.

Bezüglich der Entstehung des Emphysems habe ich meinen Standpunkt in den Charité-Annalen 1912, und als Ergänzung zu diesen in einem Aufsatz in der Deutschen med. Wochenschr., 1913, klargelegt. Das Résumé dieser Arbeit gipfelt darin, dass das Volumen pulmonum auctum sowohl anatomisch, wie auch vom pathologischen Gesichtspunkte aus keine Vorstufe des Emphysems bildet, weil beim Volumen pulmonum auctum die Lungentextur unbeschädigt ist, und beim Emphysem schwere Schädigungen des Lungengewebes zu beobachten sind. Bei dem Zustande eines Volumen pulmonum auctum kommen die inspiratorischen Kräfte, und damit der Freund'sche starrdilatirte Thorax in Betracht, wogegen das Emphysem durch forcirte exspiratorische Kräfte (Husten) zu Stande kommt. Das Volumen pulmonum auctum ist als ein Reflex im Sinne Bohr's aufzufassen, das Emphysem ist eine Krankheit sui generis. Die Entstehung des Emphysems an Prädilectionsstellen findet seine Erklärung in dem Umstand, dass der Exspirationsdruck, der in der ganzen Lunge derselbe sein muss, diejenigen Lungentheile am meisten dehnen wird, die durch den knöchernen Thorax nicht unterstützt werden, ähnlich wie ein Gummiballon beim Aufblasen sich dort vorwölbt resp. platzt, wo in dem den Ballon umgebenden Netz eine Masche losgelöst ist, d. h. wo der Ballon weniger gestützt ist. Dass neben dem Volumen pulmonum auctum resp. dem starrdilatirten Thorax meistens auch Emphysem zu finden ist, erklärt sich dadurch, dass das Emphysem nur in Lungen zu Stande kommt, deren elastischer Widerstand minderwerthig ist; und dass eine in ihrer Elasticität geschädigte Lunge eine höhere Spannung besitzen muss, um denselben Donders'schen Druck aufrecht zu erhalten wie die gesunde Lunge. Diese dauernde inspiratorische Spannung der Lungen führt secundär durch Inactivität zur dauernden Fixation der Rippengelenke und -knorpel i. e. zum Freund'schen starrdilatirten Thorax. Kommt zu diesem Zustand noch ein chronischer Katarrh der Luftwege, so wird durch das Husten sich ein Emphysem entwickeln.

Wenn wir nun auf die Zahlen übergehen, die wir bei den Emphysemkranken experimentell festgestellt haben, so finden wir durchwegs in Uebereinstimmung mit anderen Forschern die Mittellage vergrössert.

Wir sehen in der Tabelle No. 11, die die von uns untersuchten Fälle von Emphysem enthält, Werthe, die weit über den Normalwerthen liegen, und es unterliegt keinem Zweifel, dass wir es beim chronischen Emphysem mit einer reflektorischen Einstellung der Mittelcapacität zu thun haben, die nicht anders als aus circulatorischen Rücksichten entstanden, zu deuten ist. Dieses Phänomen respiratorisch zu erklären, ist nicht richtig, denn es ist doch durch gar kein pathologisches Moment gerechtfertigt, dass die Lungen Luftvolumina enthalten, die beim Gesunden, selbst bei angestrengtester Thätigkeit nicht vorhanden sind. Von einer weiteren Vergrösserung der respiratorischen Oberfläche kann wohl bei den ohnedies krankhaft erweiterten Lungenalveolen keine Rede sein. Es bleibt nur das circulatorische Moment, welches dieses Verhalten der Lungenfüllung bestimmt. Durch die Spannung der Alveolarsepta sind

die Capillaren verengt; um diese durchgängig zu machen, muss der Donders'sche Druck die Capillaren entfalten und es wird nun beim Emphysematösen ein grösserer Donders'scher Druck herrschen müssen, um denselben Effect auf die Erweiterung der Gefässe auszuüben, als bei Gesunden, — das Lungengewebe wird inspiratorisch noch mehr gespannt werden. Die Vergrösserung des capillaren Widerstandes in der Lunge hat zufolge, dass das rechte Herz hypertrophisch wird. Die Hypertrophie des rechten Ventrikels ist stets proportional dem capillaren Widerstand in den Lungen. Dass beim Asthma bronchiale ohne Emphysem, solange keine Bronchitis oder andere secundäre Erscheinungen aufgetreten sind, also bei der reinen Form die Mittellage keine Abweichung von der Norm besteht, zeigen unsere Fälle No. 9 und 10. In beiden ist die Mittellage der Norm entsprechend. Vielleicht ist bei dem Fall 10 schon ein geringgradiges Emphysem da, beim Fall 9 aber ist ein solches, abgesehen von dem negativen klinischen Befund sicher auszuschliessen.

Tabelle 11.

Versuch No.	Respiratorisches Volumen	Residualluft	Reserveluft	Mittelcapacität	Mittelcapacität in pCt. der Totalcapacität
4	621	831	421	1252	76,8
5	340	1408	567	1978	76,0
6	624	1987	1042	3029	70,3
11	828	2510	1050	3560	67,8
7	284	1192	1645	2837	67,5
8	430	2111	1305	3416	63,6

Bei dem Fall No. 12 war ein die ganze Thoraxhälfte ausfüllendes Empyem vorhanden. Die Untersuchung des Patienten in diesem Zustand ergab eine Mittelcapacität von 76,7 pCt. der Totalcapacität. Wenn es sich auch um einen 15jährigen Knaben handelt, so beweisen die absoluten Zahlen von 821 ccm Mittelcapacität und 1071 ccm Totalcapacität, dass hier nur eine Lunge geathmet hat. Die gesunde Lunge hat sich, um eben die circulatorische Hilfsarbeit richtig leisten zu können, in eine nahezu extreme Mittellage eingestellt. In diesem Falle ist die Mittellage noch anders zu werthen, als in den Fällen von Emphysem, denn hier stellt die Untersuchung eine grosse Spannung einer jugendlich elastischen Lunge, beim Emphysem hingegen eine kleine oder normale Spannung einer in ihrer Elasticität geschädigten Lunge fest. Wenn nämlich der Empyemfall eine hohe Mittellage zeigt, so können wir daraus auf eine geradezu colossale Zunahme des Donders'schen Druckes schliessen, wohingegen der hohen Mittelcapacität beim Emphysem durchaus kein hoher Donders'scher Druck zu entsprechen braucht. Nun wurde dieser Fall operirt, das Empyem abgelassen und die retrahirte und comprimirte Lunge athmete wieder. 21 Tage nach der ersten Untersuchung wurde die zweite Untersuchung vorgenommen und wir sehen die Daten in der Generaltabelle im Versuch No. 19 angeführt. Post operationem stieg die Mittelcapacität von 821 auf 1259. Das wäre anscheinend eine Ver-

schlechterung, bedenken wir aber, dass die Totalcapacität von 1071 auf 2048 zugenommen hat und die Mittelcapacität jetzt nunmehr 61,5 pCt. beträgt, so sehen wir, dass wir es hier mit einem zahlenmässig abmessbaren günstigen therapeutischen Effect zu thun haben, denn die Luftfüllung vertheilte sich im Gegensatz zum Zustand vor der Operation auf beide Lungen. Dies beweist die Abnahme der Athemzahl von 44 auf 27, und die Zunahme der Athemtiefe von 280 auf 418. Der Fall ist in jeder Beziehung sehr lehrreich, denn er demonstrirt nicht nur den Effect, den wir durch die Entfaltung der comprimirten Lunge erzielt haben, sondern er zeigt uns noch als viel Interessanteres, inwiefern die eine Lunge die Function beider Lungen nicht nur respiratorisch, sondern auch circulatorisch zu ersetzen im Stande ist. Mutatis mutandis zeigen uns noch dieselben Verhältnisse die Fälle No. 14 und 17. Beim Fall 17, einem 29jährigen kräftigen Manne, bestand eine bis zum 5. Wirbel hinaufreichende pleuritische Exsudation, und wir finden dementsprechend eine Mittelcapacität von 71,8 pCt. der Totalcapacität. Auch hier finden wir die geringen absoluten Werthe von 3841 ccm Totalcapacität bei einer Höhe von 172 cm mit als einen Beweis dafür, dass fast das ganze Athemgeschäft nur von der einen Lunge geleistet wurde. Einen der extremsten Werthe liefert der Fall 17 von 79,1 pCt. Mittelcapacität. Bei diesem Kranken complicirte sich noch die Pleuritis mit Myocarditis und Pericarditis. Dass bei all diesen gravirenden Momenten, wobei nicht das Alter von 55 Jahren zu vergessen ist, der grösstmöglichste Mittellagewerth sich zeigt, ist leicht nach den obigen Auseinandersetzungen zu erklären.

Nicht ganz klar sind die Befunde bei den zwei Kranken mit Lungentumoren in den Versuchen No. 16 und 17. In beiden sind zwar die Lungenvolumina klein, als Beweis für die Einschränkung der respiratorischen Oberfläche, aber in keinem der beiden Fälle waren die Tumoren, die sowohl klinisch wie röntgenologisch und beim Fall 17 auch durch Section festgestellt wurden, so gross, dass sie das Lungengewebe in einer, die hohen Mittelcapacitätswerthe rechtfertigenden Weise comprimirt hätten. Hier sind gewiss noch andere Momente im Spiel, die wir jetzt nicht übersehen können. Von einer höhergradigen circulatorischen Schädigung war zur Zeit der Untersuchung auch noch keine Rede. Beim Fall 18, wo durch tuberculöse Processe ein Oberlappen zu Grunde gegangen war, ist der Werth von 70 pCt. durch die circulatorische Schwäche, die bei dem Patienten entschieden vorhanden ist, erklärt. Die tuberculöse Infiltration der Lunge schädigt das Herz theilweise dadurch, dass sie einen grossen Widerstand für den Kreislauf bildet, theils schädigt die Tuberculose als solche das Myocard. Das Zusammenwirken dieser beiden Factoren ruft dann reflectorisch die Erhöhung der Mittellage hervor.

Aus den mannigfachsten Gesichtspunkten ist der respiratorische Befund bei den Bechterew-Kranken bemerkenswerth. Beim Gesunden besitzt die Lunge einen ausreichend grossen Spielraum für die circulatorische Anpassung der Lunge, beim BechterewKranken sehen wir diesen Spielraum sehr eingeengt, und darin liegt die Bedeutung der respi-



ratorischen Grössenverhältnisse für diese Kranken. Sie sind einer grösseren, körperlichen Anstrengung nicht fähig, weil sie durch Erhöhung ihres Donders'schen Druckes der Circulation nicht zu Hilfe kommen können. Vielleicht ist noch ein Umstand, der erschwerend mitspielt. Die Lunge athmet nämlich in diesen Fällen nur vermöge der ausschliesslichen Zwerchfellrespiration in ihren unteren Abschnitten. Hier werden durch die Inspiration die Lungenalveolen dermaassen gedehnt, dass das Blut, das diesem Mechanismus entsprechend hierher in grösseren Massen strömt, vollkommen arterialisirt wird. In den oberen, wenig gedehnten, ja sogar comprimirten Theilen müssen die Verhältnisse für die Aufnahme und die Diffusion der Gase viel ungünstiger liegen, denn es wird erstens zu den oberen Lungenabschnitten weniger Blut fliessen, zweitens wird diesen Theilen weniger Luft zugeführt und drittens wird die Gasaufnahme und -Abgabe durch die wenig gespannten Alveolarsepta erschwert sein. Lauter Factoren, die zu einer respiratorischen Insufficienz, wie wir sie bei diesen Kranken thatsächlich stets finden können, führen müssen. Da sich sämmtliche respiratorische Grössen gleichmässig verringern, finden wir selbstverständlich in den Verhältnisszahlen der einzelnen Componenten zu den anderen keine Verschiebung gegen die Normalzahlen. Wir finden also das Verhältniss der Residualluft zu der Vital-, Total- und Mittelcapacität normal und ebenso steht es mit der Relation der Mittelcapacität zur Totalcapacität und der Reserveluft zur Vitalcapacität.

Da sich die Patienten im Liegen schlecht fühlen und im Sitzen und Stehen freier athmen, so war es ganz interessant, die respiratorischen Verhältnisse in verschiedenen Körperlagen zu studiren. Es ergaben sich bei dieser Untersuchung bei den zwei Fällen No. 20 und 19 folgende Werthe:

Tabelle 12. (Fall 20.)

	Respiratorisches Volumen	Complementärluft	Reserveluft	Vitalcapacität
Sitzend	650	900	800	1700
Stehend	580	900	800	1700
Liegend	550	800	220	1020

Tabelle 13. (Fall 19.)

	Respiratorisches Volumen	Complementärluft	Reserveluft	Vitalcapacität
Sitzend	600	810	770	1580
Stehend	680	850	800	1650
Liegend	350	1070	510	1580
In der Arbeit stehend . . .	700	—	—	—
Nach der Arbeit stehend. .	550	750	600	1350

Besonders ist, wie wir sehen, die Reserveluft im Liegen verringert. Wenn wir in Betracht ziehen, dass auch das respiratorische Volumen im

Liegen kleiner wird, so können wir als sicher annehmen, dass im Liegen die Exspiration nur unvollkommen erfolgen kann, was uns bei dem beschriebenen Athmungsmechanismus des starr in Exspirationsstellung fixirten Thorax nicht wundern kann.

Die Bechterew-Kranken zeigen uns, in welchem Maasse das Zwerchfell allein die respiratorische Function versorgen kann. Es war also weiterhin interessant zu erfahren, wie die Verhältnisse liegen, wenn das Zwerchfell von der Athmung ausgeschaltet ist und nur der Thorax allein die Athmungsbewegung ausführt. Wir waren in der Lage, den Antheil der thoracalen und der Zwerchfellathmung an der Respiration bei demselben Individuum zu untersuchen. Es zeigte sich ein Mann in unserer Klinik, der durch langjährige Uebung es erlernt hatte, seine Muskeln gesondert, willkürlich zu contrahiren. Dieser Mann konnte das eine Mal sein Zwerchfell absolut ruhig stellen und nur mit dem Brustkorb athmen, das andere Mal seinen Thorax ruhig halten und nur mit dem Zwerchfell athmen. Die Versuchsergebnisse waren in diesem Falle folgende:

Tabelle 14.

	Normal	I Zwerchfell-athmung	II Thorax-athmung	Summa von I + II	Bei Zwerchfellathmung in pCt. der Summe	Bei thoracaler Athmung in pCt. der Summe
Complementärluft	2600	980	1400	2380	41	59
Reserveluft . .	1600	600	1080	1080	35	65
Vitalcapacität.	4200	1580	2480	4060	38	62

Die Normalwerthe entsprechen bei diesem Fall Zahlen, die wir beim gesunden mittelgrossen Manne zu finden pflegen. Die Werthe bei der Zwerchfellathmung entsprechen im Grossen denjenigen, die wir bei den Bechterew-Kranken ermittelt haben, in äusserst prägnanter Weise. Wie wir aus der Zusammenstellung ersehen können, ist die reine thoracale Athmung leistungsfähiger als die Zwerchfellathmung. So sehen wir, dass bei der Zwerchfellathmung die Complementärluft 41, die Reserveluft 35 pCt. der Athmung bei Functionen sämmtlicher Athmungsmuskeln ausmacht, dass also der Bechterew-Kranke bezüglich der Respiration schlechter daran ist, als ein Kranker mit totaler Lähmung des Diaphragmas.

Zu ähnlichem Resultate ist Huttkranz[1]) gekommen, der einen Menschen in ein starrwandiges Gefäss setzte und die respiratorischen Ober- und Unterleibbewegungen durch luftdichtes Abschliessen isolirt registrirte. Diese Versuche zeigten, dass von 490 ccm Respirationsvolumen 300 ccm auf die Thoraxerweiterung und 170 ccm auf die Zwerchfellathmung fallen; also es besteht ein Verhältniss von 66 : 34 gegen unsere Feststellungen der Vitalcapacität von 62 : 38.

1) Huttkranz, Med. Centralbl. 1890. S. 226.

Was den respiratorischen Stoffwechsel bei der Wirbel- und Rippenversteifung anlangt, so finden wir die Ergebnisse der beiden Krankenuntersuchungen in der Tabelle 15 zusammengestellt.

Tabelle 15.

	Bechterew			Dystrophia musculorum progressiva
	Fall 20 am 10. 2. 1910	Fall 21 am 23. 2. 1911	Fall 19	
Atemvolumen pro Min.	5905	3638	4440	6903
CO_2-Production pro Min.	152,4	175,1	131,0	183,0
CO_2-Production pro Min. nach kg Körpergewicht	2,82	3,40	2,27	2,03
O_2-Verbrauch pro Min.	188,4	184,9	168,0	219,0
O_2-Verbrauch pro Min. nach kg Körpergewicht	3,49	3,59	2,89	2,43
Respiratorischer Quotient	0,808	0,947	0,785	0,836
O_2 in der Ausathmungsluft	17,74	15,88	17,15	17,79

Wir können aus der Tabelle zunächst entnehmen, dass das Athemvolumen gegen 6 bis 8 Liter der Norm mit 5,9 resp. 3,6 und 4,4 Litern wesentlich geringer ist. Auffallend ist bei dem Fall 20, dass während eines Jahres mit fortschreitender Krankheit das Athemvolumen um fast ein Drittel abgenommen hat, was in dem Sinken der alveolaren Sauerstofftension ihren besonderen Ausdruck findet. Auffallend ist weiterhin, dass diese Volumabnahme sich bei annähernd gleichem Sauerstoffverbrauch des Körpers eingestellt hat. Wir finden einen Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Minute von 3,49 und nach einem Jahre von 3,59 ccm. Auf die Veränderungen der Kohlensäureproduction hier näher einzugehen, fällt aus dem Rahmen unserer Betrachtungen und wir beschränken uns hier nur auf die kurze Bemerkung, dass es sich wohl in unserem Versuch vorwiegend um Kohlehydratverbrennung handelt, worauf der hohe respiratorische Quotient von 0,9 hinweist. Eine nähere Besprechung erheischt hingegen der verhältnissmässig geringe Sauerstoffverbrauch, der in Fall 19 noch mehr ausgeprägt ist. Die Frage des normalen Sauerstoffverbrauchs ist wenig geklärt. Sicher ist es, dass wir bei durchaus normalen Individuen einen Sauerstoffverbrauch finden können, der sogar noch kleiner sein kann, als wir es in unseren Fällen gefunden haben. In meinen diesbezüglich untersuchten Normalfällen (l. c.) fand ich in Uebereinstimmung mit anderen Forschern einen mittleren Sauerstoffverbrauch von 4,2 ccm pro Kilogramm Körpergewicht. Menschen, die unter 4 ccm pro Kilogramm verbrauchen, sind Ausnahmen. Wenn wir also constant niedrige Zahlen und im Fall 19 sogar die Zahl von 2,89 ccm pro Kilogramm Körpergewicht finden, so müssen wir dafür einen Grund suchen. Dieser Grund ist nicht schwer zu finden, wenn wir mit Zuntz annehmen, dass der Sauerstoffverbrauch mit der Muskelmasse des Individuums in engem Zusammenhange steht. Bei der Bechterew'schen Krankheit werden theils durch die knöcherne

Fixation des Rückgrates diejenigen Muskeln ausser Thätigkeit gesetzt resp. einer Inactivitätsatrophie verfallen, die sonst die Wirbelsäule in verschiedenen Lagen fixiren, theils aber werden auch Muskeln der Atrophie anheim fallen, die durch die Compression resp. Entzündung der dazu gehörigen Nerven eine trophische Störung erleiden. Auch durch die veränderten statischen Verhältnisse des Körpers werden im Gebiete der contracturirten Gelenke die antagonistischen Muskelgruppen atrophiren. Eine weitere Reduction der Muskelmasse wird durch die Fixation des Thorax zu Stande kommen müssen. Die Thoraxmusculatur finden wir in jedem Falle von Bechterew'scher Erkrankung bis auf ein Minimum geschwunden. Die Atrophie der Muskelmasse können wir also ungezwungen zur Erklärung des geringen Sauerstoffbedürfnisses des Organismus heranziehen. Aber es kommt noch ein wesentlicher Factor hinzu, der diese Verhältnisse unserem Verständnisse näher bringt. Ich konnte zeigen, dass die Athmungsarbeit beim gesunden Menschen 15 mkg pro Minute ausmacht. Nun sehen wir gerade die Athmungsarbeit bei unserem Kranken auf ein Minimum reducirt; reducirt in der Thätigkeit der Respirationsmuskeln, reducirt in dem Athemvolumen und schliesslich reducirt bezüglich der Respirationsfrequenz. Es ist somit, wie wir sehen, für die Einschränkung des Sauerstoffbedürfnisses bei der Bechterew'schen Erkrankung eine ausreichende Erklärung gefunden. Zur weiteren Erörterung dieser Annahme habe ich in dem letzten Stab der Tabelle 15 noch einen Fall angeführt (No. 27), der als Pendant zu der Bechterewschen Krankheit in dieser Beziehung dienen kann. Es handelte sich um einen Fall von Dystrophia musculorum progressiva. Die Krankheit war bei dem Versuchsindividuum bereits in einem sehr vorgeschrittenen Stadium, die grössten Muskeln des Oberkörpers waren schon in bindegewebige Massen verwandelt. Auch in diesem Falle war der Sauerstoffverbrauch, wie wir es garnicht anders erwarten konnten, minimal, er betrug 2,43 ccm pro Körperkilogramm.

Tabelle 16.

	Fall 20 am 10. 2. 1910	Fall 21 am 23. 2. 1911	Fall 19
Alveoläre Sauerstoffspannung in mm Hg	117,1	95,9	109,0
Sauerstoffcapacität des Blutes in Vol.-pCt.	13,6	17,6	15,1
Sauerstoffgehalt des Arterienblutes in Vol.-pCt.	13,2	17,0	14,8
Sauerstoffspannung des venösen Blutes in mm Hg	37,5	31,55	38,32
Kohlensäurespannung des venösen Blutes in mm Hg	42,78	42,93	41,54
O_2-Gehalt des venösen Blutes in pCt. d. O_2-Capacität	60	50	63
O_2-Gehalt des venösen Blutes in Vol.-pCt.	8,11	8,8	9,51
O_2-Verbrauch des Körpers pro Min.	188,4	184,9	168,0
Blut-Minutenvolumen in ccm	3679	2254	3168
Blut-Minutenvolumen in pCt. des Körpergewichts	0,68	0,51	0,54
Herzschlagvolumen in ccm	61.3	32,2	46,5
Herzschlagvolumen in pCt. des Körpergewichts	1,13	0,62	0,80

An der Hand der Tabelle 16 wollen wir die circulatorischen Verhältnisse bei unseren Kranken einer näheren Besprechung unterziehen.

Die Sauerstoffcapacität wurde mit meinem Kolbenkeilhämoglobinometer bestimmt. Sowohl der Fall 20 wie der Fall 21 zeigen im Vergleich zur Normalzahl von 18,5 Vol.-pCt. O_2-Capacität einen niedrigeren Werth. Auffallend ist, dass die Sauerstoffcapacität bei dem Fall 20 während eines Jahres, in welcher Zeit sich der Krankheitszustand wesentlich verschlimmert hatte, von 13,6 auf 17,6 gestiegen ist. Auf die Bedeutung dieser merkwürdigen Thatsachen müssen wir noch zurückkommen. Was die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes anlangt, so war diese entsprechend der alveolären Sauerstofftension zu 98 pCt. der Sauerstoffcapacität erfolgt, nur bei der letzteren Untersuchung des Falles (21) ergab die Sättigung 96 pCt.

Der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes ist durchweg kleiner als bei Gesunden, ja er ist so niedrig, dass wir kaum bei einer anderen Krankheit ähnlich tiefe Zahlen finden können. Wir finden einen Sauerstoffgehalt im venösen Blute, der nur 60 resp. 50 und 63 pCt. der Sauerstoffcapacität beträgt. Es besteht bei der Bechterew'schen Krankheit kein einziger Hinweis für eine Veränderung des Chemismus des Blutes. Sowohl morphologisch, wie biologisch und chemisch konnte bisher die Untersuchung des Blutes solcher Kranken keine Veränderung zeigen, und wir müssen deshalb die Zahlen des Blutsauerstoffgehaltes, die laut der Dissociationscurve auf Grund der experimentell festgestellten Werthe für die Sauerstoff- und Kohlensäurespannung gefunden wurden, als richtig gelten lassen. Die Sauerstoff- und Kohlensäurespannung im venösen Blute ist mittels meiner Sackmethode bestimmt worden. Es handelt sich bei diesem Verfahren kurz um Folgendes: Es wird in einen mit reinem Stickstoff gefüllten, 15 Liter fassenden Gummisack geathmet. Durch die ersten Athemzüge wird die Lunge mit Stickstoff ausgewaschen, und nun wird nach starker Inspiration durch einen Dreiweghahn der grosse Gummisack aus- und ein kleiner, 3 Liter fassender, zunächst leerer Gummisack eingeschaltet, in den nunmehr der Stickstoff ein- und ausgeathmet wird. In diesem kleinen Sack wird sich nach einer Weile nicht nur Stickstoff, sondern auch Kohlensäure und auch Sauerstoff befinden, welch' letztere Gase von dem, den Lungen zuströmenden Mischblute des rechten Herzens abgegeben werden. Diese Abgabe des Sauerstoffes und der Kohlensäure kann nur so lange erfolgen, bis Spannungsgleichgewicht zwischen den Gasen im Respirationssack und dem Lungenblute eingetreten ist. Wir werden also aus der Analyse der Sackluft auf Grund der Dissociationscurve des Sauerstoffes für das Hämoglobin den Gasgehalt des venösen Mischblutes ohne Weiteres feststellen können. Gegen dieses Verfahren sind nur von der v. Noorden'schen Schule Bedenken ausgesprochen worden. Ich habe in einer Erwiderung[1]) auf die Einwände geantwortet und kann zu meiner Genugthuung erwähnen, dass die v. Noorden'sche Schule

1) Plesch, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910.

seither selbst meine Methode in zwei grösseren Arbeiten benutzt hat[1]). Wir können also heute die auf Grund der geschilderten Untersuchungsmethode gewonnenen Werthe als zuverlässig betrachten. Sei dem aber wie ihm wolle, eines ist sicher, dass die bei den Bechterew'schen Kranken gefundenen Werthe um ca. 25 pCt. niedriger liegen als in der Norm. Der Gesunde zeigt eine Sauerstoffausnutzung des arteriellen Blutes von 30 pCt. und wir finden in unseren Fällen eine solche von 40 und 50 pCt. Es weist dies darauf hin, dass hier die circulatorische Geschwindigkeit sehr abgenommen hat. Das Blut verweilt längere Zeit in den Capillaren, so dass die Gewebe mehr Sauerstoff aus dem Blute aufnehmen, als bei gewöhnlicher oder beschleunigter Circulation. Da wir bei fortschreitender Krankheit den Sauerstoffgehalt des venösen Blutes von 60 auf 50 pCt. abfallen sehen, so muss für diese Veränderung die Krankheit selbst verantwortlich gemacht werden, und wir müssen in den übrigen Krankheitserscheinungen dafür den Grund finden. Die respiratorischen Verhältnisse weisen deutlich darauf hin, dass die Ausdehnung resp. Entfaltung der Lunge nur sehr mangelhaft vor sich geht und somit der Donders'sche intrathoracale Druck weder die Höhe, noch die Ausbreitung finden wird, wie bei der normalen Athemfunction. Daraus folgt aber, dass das venöse Blut nur schwer nach dem rechten Herzen gesaugt wird. Es muss demzufolge eine Stauung im venösen Abschnitte der Gefässe und des Herzens resultiren, als dessen Folge die Strömungsgeschwindigkeit abnehmen wird. Da jeder Ausfall eines circulatorischen Factors das Einsetzen von compensatorischen Einrichtungen nach sich zieht, so werden wir diese auch in unserem speciellen Fall finden müssen. Wir finden die gesammte Circulation in den Fällen von Wirbelversteifung eingeschränkt, denn nur so ist es möglich, dass das Herz seiner Aufgabe, den Organismus mit Sauerstoff zu versorgen, entsprechen kann. Sowohl das Minutenvolumen wie das Herzschlagvolumen nimmt bei den Kranken ab.

Wir berechnen das Minutenvolumen auf einfache und, wie ich glaube, einwandfreie Weise aus folgenden drei Factoren: 1. aus dem Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes; 2. aus dem Sauerstoffgehalt des venösen Blutes; 3. aus dem Sauerstoffverbrauch des ganzen Körpers. Die Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt des arteriellen und venösen Blutes ist gleich demjenigen Quantum Sauerstoff, das durch die Respiration ersetzt wird. Kennen wir also das pro Zeiteinheit verbrauchte Sauerstoffquantum und diejenige Menge Sauerstoff, die nöthig ist, um ein bestimmtes Volumen venösen Blutes zu arterialisiren, so werden wir aus diesen Daten durch einfache Proportion die in der Zeiteinheit umgelaufene Blutmenge berechnen, d. h. das Minutenvolumen ermitteln können. Ist M = Minutenvolumen des Blutes, D = die Differenz an Sauerstoffgehalt des arteriellen und venösen Blutes in Volumprocenten ausgedrückt und S = der

1) Vergl. P. Porges, A. Leimdörfer und E. Markovici, Ueber die Regulation der Athmung in pathologischen Zuständen. Wiener klin. Wochenschr. 1910. No. 40. S. 1406 u. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73. H. 5 u. 6.



Sauerstoffverbrauch des Körpers pro Minute, so verhält sich $M : S = 100 : D$, d. h. $M = \frac{S \cdot 100}{D}$.

Wenn wir das Minutenvolumen durch die Zahl der Pulsschläge dividiren, so erhalten wir das Herzschlagvolumen.

Der Fall 20 zeigt bei der ersten Untersuchung ein Minutenvolumen von 3679 und bei der zweiten Untersuchung ein solches von 2254. Der Fall 19 zeigt ebenfalls die niedrige Zahl von 3168. In der Norm finden wir die Zahl von 4300 ccm. — Es ist somit das Minutenvolumen bei den Bechterew'schen Kranken um $^1/_4$ und mehr verringert. Aehnlich liegen die Verhältnisse bezüglich des Herzschlagvolumens. Auch hier finden wir niedere Werthe von 61,3 bezw. 32,2 und 46,5 ccm.

Die Erleichterung der circulatorischen Arbeit des Herzens kann von jedem einzelnen Factor, von dem die Grösse des Minuten- bezw. des Herzschlagvolumens bestimmt wird, erfolgen. Je geringer der Sauerstoffbedarf des Organismus ist, um so kleiner wird ceteris paribus die in der Minute umgesetzte Blutmenge zu sein brauchen. Je grösser die Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes ist, in um so kleinerem Volumen wird der nötige Sauerstoff zu den Geweben transportirt werden können. Je besser die Ausnützung des arteriellen Sauerstoffes in den Geweben erfolgt, ein um so geringeres Blutquantum wird genügen, um den Sauerstoffbedarf des Körpers zu decken. Wir finden bei unseren Kranken einen Sauerstoffbedarf des Körpers, der als minimal zu bezeichnen ist, und eine Sauerstoffausnützung des venösen Blutes, welche die Werthe aufweist, wie sie tiefer kaum bei einer anderen Krankheit zu finden sind. Es ist schwer zu sagen, ob wir es hier mit einer Compensation oder mit einer Folge der Erkrankung zu thun haben. Nach unseren Ausführungen werden wir eher geneigt sein, das Letztere anzunehmen, und es ist gar kein Zweifel, dass sowohl die tiefere Sauerstoffausnützung des arteriellen Blutes, wie die Einschränkung des Sauerstoffverbrauches theilweise durch die Krankheit bedingt sind, aber es weisen die Zahlen, die wir bei dem Fall 20 gefunden haben, darauf hin, dass hier auch Compensationen eine gewisse Rolle spielen. Besonders zeigt dies die Zunahme der Sauerstoffcapacität von 13,2 auf 17,6 Vol.-pCt. Wir wissen, dass bei jeglicher Einschränkung der respiratorischen, sowie der circulatorischen Function eine compensatorische Hyperglobulie entsteht. Es ist gezeigt worden, dass mit dem Fortschreiten der Krankheit sowohl die Respiration, wie auch die Circulation gelitten hat, und wir können somit die Zunahme der Sauerstoffcapacität des Blutes als eine Compensation betrachten.

Die geschilderten Circulations- und Respirationsverhältnisse erklären uns zur Genüge, warum die Patienten bei vollkommen ausgebildeter Krankheit nicht an ihrer eigentlichen Krankheit, sondern an deren Folgezuständen zu Grunde gehen, dass die letzte Ursache ihres Todes die Imcompetenz der Athmung und des Kreislaufes ist. Die Ausführungen zeigen uns auch die Wege, die wir bei einer rationellen Therapie einzuschlagen haben. Unser Bestreben muss sein, die Fixation



des Thorax zu verhindern, oder bei bereits starrem Thorax für die Mobilisirung der Rippen, eventuell auf operativem Wege durch Resection der hinteren Rippenenden, zu sorgen. Vor der Hand besitzen wir noch kein Verfahren, dass diesen Anforderungen gerecht wird, und deshalb ist die Prognose dieser Krankheit in Anbetracht des progredienten Verlaufs schlecht.

Der Fall von Eventeratio diaphragmatica (25), wobei die linke Thoraxhälfte zum grossen Theil mit Eingeweiden ausgefüllt war, zeigt trotz der wesentlichen Einschränkung der respiratorischen Oberfläche nur geringe Zunahme der Mittelcapacität.

Der Kranke No. 26 hatte eine totale rechtsseitige Zwerchfellslähmung. Man sah am Röntgenschirm die charakteristische paradoxe Bewegung des Zwerchfells. Die Mittellage ist hier als normal gross zu betrachten, sie beträgt 56 pCt. des Totalvolumens. Wir müssen in diesem Falle annehmen, das hier die Einstellung der Mittellage von zwei Momenten beeinflusst worden ist. Das eine Mal muss die Mittelcapacität die Tendenz besitzen, zuzunehmen, um die ausgefallene Zwerchfellsbewegung zu compensiren, andererseits dürfte die Mittellage gezwungen sein, abzunehmen, um nicht durch den erhöhten inspiratorischen Donders'schen Druck das Zwerchfell noch höher zu ziehen und so die Circulation zu hindern.

Die Dystrophia musculorum progressiva (No. 27) zeigt eher eine kleine Mittelcapacität, sie beträgt 47 pCt. des Totalvolumens. Wenn wir den Grund dieser kleinen Mittellage suchen, so könnten wir es wohl auch auf circulatorische Verhältnisse zurückzuführen, indem wir einfach behaupten würden, die Circulation bezw. der kleine Kreislauf hatte eine höhere Einstellung nicht nöthig. Dem ist aber nicht so, schon dem Alter von 57 Jahren entspräche eine höhere Mittellage und ausserdem bestand noch eine gewisse Kreislaufschwäche bei dem Patienten, der übrigens ein Jahr nach der Untersuchung wegen Kreislaufinsufficienz in der Klinik gepflegt wurde. Wir haben schon kurz erwähnt, dass die Einstellung einer respiratorischen Mittellage eine gewisse inspiratorische Thoraxstellung beansprucht, die durch einen Muskeltonus der Respirationsmusculatur aufrecht erhalten wird. Je höher die Mittellage ist, um so mehr muss der inspiratorische Muskeltonus dem elastischen Zug des Thorax Widerstand leisten. Wir werden also bei einer erhöhten Mittellage mit einer erhöhten Muskelarbeit zu rechnen haben. Nun hat aber die Muskelatrophie bei dem in Frage stehenden Kranken schon auf die Respirationsmusculatur übergegriffen, und so geschah, was zu erwarten war, dass sich die Mittelcapacität verringert hat. Es ist natürlich sehr schwer zu sagen, ob die Herzschädigung im directen Zusammenhang mit dem Grundleiden des Kranken steht, oder ob die Herzmuskelschwäche eine directe Folge der respiratorischen accommodativen Insufficienz ist.

Bei der Cirrhosis hepatis wäre von vorne herein eine hohe Mittelcapacität zu erwarten gewesen, da man doch für die Stauung in dem Bereich der unteren Hohlader eine grössere Ansaugung für günstig erachten muss. Demgegenüber zeigt uns die ermittelte Zahl von 51,5 pCt.



ein Volumen, welches in unserer ganzen Versuchsreihe mit die kleinste ist. Der Ascites wirkt allerdings in der Weise, dass die Baucheingeweide gegen das Zwerchfell gehoben werden, daraus resultirt ein Hochstand des Diaphragmas, was wieder seinerseits die Compression der Lungen nach sich zieht. In der That finden wir bei dem sehr hohen Manne von 178 cm Höhe nur ein Totalvolumen von 4823 ccm. Wir müssen die Frage offen lassen, ob in diesem Falle die Compression der Lungen die kleine Mittellage verursacht hat, oder ob eben die kleine Mittelcapacität auch hier eine reflectorische ist.

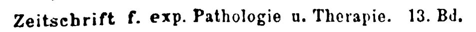
Der Fall 29 von Polycythämie zeigt recht eigenartige Verhältnisse. Die Untersuchung erstreckte sich sowohl auf den Ruhezustand, wie auch auf die Verhältnisse nach ausgiebiger Muskelarbeit (Tab. 18). Auffallend ist in diesem Falle die grosse Mittelcapacität von 75 pCt. der Totalcapacität, ein Werth der wohl nahe der oberen Grenze der von uns ermittelten Werthe liegt. Einen Grund für diese hohe Zahl können wir in einer Herzschwäche nicht finden. Es bestand von Seiten der Circulation kein klinisches Symptom, welches auf eine Schwäche des Herzens hingedeutet hätte. Wir müssen also für diesen Fall eine andere Ursache des so gewaltig erhöhten Donders'schen Druckes suchen und, wie ich glaube, können wir dafür die Viscosität des Blutes verantwortlich machen. Für die Rückströmung des Blutes aus den Capillaren wie es aus der, in meinen hämodynamischen Studien ausführlich erörterten Formel hervorgeht, ist die Viscosität des Blutes von grosser Bedeutung.

Tabelle 17.

	Puls	Athemvolumen	Residualluft	Reserveluft	Complementärluft	Mittelcapacität	Totalcapacität	Vitalcapacität	Mittelcapacität in pCt. der Totalcapacität
Ruhe	92	500	1697	1620	1100	3317	4417	2720	75,1
Arbeit.	80	680	1640	1600	1400	3240	4640	3000	65,5

Die Formel, nach welcher wir die translatorische Strömungsgeschwindigkeit berechnen können, lautet: $v = \frac{V}{Z \cdot 60 \cdot Q}$, in welcher $\frac{V}{60}$ das Secundenblutvolumen, Z den Zeitantheil der Systole an einer Herzrevolution und Q den Gefässquerschnitt bedeutet. Es ist klar, dass die Strömungsarbeit mit der Verengerung der Gefässlumina zunehmen muss. Durch Untersuchungen von Bence[1]), Münzer[2]), Umber[3]) wissen wir, dass das Blut der Polycythämiker eine bis zum Vierfachen gesteigerte Viscosität besitzt. Die dunkelrothe Färbung der Polycythämiker ist nicht auf eine Plethora vera zurückzuführen; die von mir untersuchten Fälle zeigen zwar theilweise eine Zunahme des Blutvolumens, aber diese ist nicht erheblich, und ich fand bei viel erheblicheren Blutmengenzunahmen

1) Bence, Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 58.
2) Münzer, Münch. med. Wochenschr. 1908.
3) Umber, Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 48. S. 247.



keine ähnliche Färbung. Unser Fall hatte übrigens eine Blutmenge von 5,2 pCt., also eine Menge, die kaum die normale Höhe erreicht, und die Patientin hatte trotzdem eine sehr auffallende Erythrose. Senator giebt für diese Erscheinung in seiner Monographie keine Erklärung. Ich glaube, dass wir es hier mit einer Erweiterung der Capillaren zu thun haben, die als eine Compensation für die erschwerte Blutströmung aufzufassen ist. Nur in diesem Sinne können wir auch die so erheblich vergrösserte Mittellage unseres Falles erklären. Die Capillaren des kleinen Kreislaufes wurden durch die erhöhte intrathoracale Druckdifferenz erweitert, um auf diese Weise die Strömung im kleinen Kreislauf zu erleichtern. Wir haben es also in diesem Falle wieder mit einem zweckmässigen Reflex zu thun, der aber hier einerseits dazu dient, die Rückströmung des Blutes aus den Capillaren zu erleichtern, andererseits die Blutströmung im kleinen Kreislauf zu fördern.

Die paradoxe Aenderung der Mittelcapacität nach körperlicher Arbeit bei demselben Falle No. 29 (Tab. 17) von Polycythämie steht scheinbar mit dem Gesagten in Widerspruch. Wir finden, dass sich die Mittelcapacität nach Muskelanstrengung — statt sich, so wie dies bei Gesunden der Fall ist, zu vergrössern — im Gegentheil verkleinert; sie fiel von 75,1 pCt. auf 65,5 pCt. Es ist dies nicht das einzige paradoxe Symptom, denn z. B. fiel auch der Puls von 92 auf 88 in der Minute. Es ist hier nicht der Platz, auf die circulatorischen Einzelheiten bei der Polycythämie einzugehen. Ich habe dies ausführlich an anderem Orte gemeinsam mit v. Bergmann[1]) ausgeführt, hier sei nur darauf hingewiesen, dass auch dieser Befund bei näherer Betrachtung nicht unseren früheren Erörterungen widerspricht. Es giebt gewisse Leute mit Polyglobulie, die ihren arteriellen Sauerstoff nur wenig ausnützen — und unsere Patientin gehört zu dieser Gruppe —, denn das arterielle Blut wird nur zu 18 pCt. gegen 30 bis 35 pCt. der Norm während eines Kreislaufes ausgenützt. Bei körperlicher Anstrengung kann somit der Sauerstoffmehrbedarf einfach dadurch gedeckt werden, dass der arterielle Sauerstoff mehr ausgenützt wird, ohne die Herzthätigkeit in irgend einer Weise in Anspruch zu nehmen. Dieser Umstand reicht nicht aus, um unseren Befund zu erklären, wenn wir nur den procentischen Antheil der Mittelcapacität an der Totalcapacität für unsere Betrachtungen als Richtschnur nehmen. Wenn wir hingegen die einzelnen Werthe der Lungenvolumina betrachten, so klärt sich der Widerspruch auf, denn wir finden auch in der Arbeit durchaus Werthe, die mit den Ruhezahlen übereinstimmen. Eine Ausnahme macht die Complementärluft, die um 300 ccm zugenommen hat. Dadurch allein verschiebt sich das Verhältniss zwischen Mittel- und Totalcapacität. Der Werth der Mittelcapacität ist eigentlich in beiden Untersuchungen annähernd derselbe geblieben, und zwar aus Gründen, die wahrscheinlich mit der besseren Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes in Zusammenhang stehen.

Die Tabelle No. 18 umfasst die Fälle, bei denen eine Anämie bestand. Wir wollen zunächst die Gründe, die zur Anämie führten, unbeachtet lassen.

1) v. Bergmann und Plesch, Ueber Polycythämie. Münch. med. Wochenschrift. 1911. No. 35.



Tabelle 18.

Versuch No.	Puls	Sauerstoffcapacit. des Blutes in Vol.-pCt.	Rothe Blutkörperchen in Mill.	Respiratorisches Volumen	Residualluft	Reserveluft	Complementärluft	Mittelcapacität	Vitalcapacität	Totalcapacität	Mittelcapacität in pCt. der Totalcapacität
31	92	4,0	—	429	1737	2030	835	3767	2865	4652	80,8
32	112	4,8	1,6	454	1547	1115	1251	2662	2366	3913	68,0
33	72	7,3	2,65	847	1248	1672	2085	2920	3757	5005	58,0
34	102	13,0	1,8	383	1930	1460	1960	3390	3420	5350	63,4
35	108	10,0	2,03	878	2210	700	2020	2910	2720	4930	59,0

Alle Fälle sind durch eine vergrösserte Mittelcapacität charakterisirt.

Es ist von vielen Autoren der Versuch gemacht worden, eine Erklärung dafür zu geben, wie die Oxydation im anämischen Organismus vor sich geht. Kraus[1]) wies wohl als Erster darauf hin, und dieser Versuch wurde von späteren Untersuchern vielfach bestätigt [Magnus-Levy[2]), Bohland und Meyer[3]), Thiele und Nehring[4]) etc.], dass die an Hämoglobinarmuth leidenden Kranken, nicht, wie man a priori anzunehmen geneigt ist, einen verringerten Stoffwechsel haben, sondern dass der Sauerstoffbedarf der Anämiker ein grösserer ist, als bei Gesunden. Im Durchschnitt fand ich bei meinen Untersuchungen, dass die Anämischen um 20 pCt. grösseren Sauerstoffbedarf haben, als die Gesunden. Es wurde von vielen Autoren untersucht, wie es das hämoglobinarme Blut fertig bringt, dem Organismus den Sauerstoff zuzuführen. So stellte Mohr[5]) Versuche an, ob nicht etwa das Hämoglobin der Anämischen eine grössere Sauerstoffbindefähigkeit besitzt, als das normale Hämoglobin. Mohr konnte in einigen Fällen eine grössere Sauerstoffbindefähigkeit des Hämoglobins nachweisen, doch finden wir selbst in Mohr's Zahlen keine strenge Proportionalität, d. h. es hat nicht immer das anämische Hämoglobin die grössere Bindefähigkeit gezeigt. Die Befunde Mohr's konnte ich[6]) nicht bestätigen. Morawitz und Röhmer[7]) gingen bei ihren Untersuchungen von dem Gedanken aus, dass vielleicht der arterielle Sauerstoffgehalt des Blutes bei den Anämischen besser ausgenutzt wird und dadurch die Compensation für die Hämoglobinarmuth gegeben ist. Auch diese Untersuchungen fielen negativ aus. Nun konnte ich durch meine Untersuchungen den Modus zeigen, durch welchen es möglich wird, dass bei der Anämie der Verbrennungsprocess ohne Störung der Sauerstoffzufuhr vor sich gehen kann. Es stellte sich heraus, dass es

1) Kraus, Die Ermüdung als Maass der Constitution. Bibl. med. D. I. H. 3.
2) Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60.
3) Bohland und Meyer, Berl. klin. Wochenschr. 1893.
4) Thiele und Nehring, Arch. f. klin. Med. Bd. 30. S. 41.
5) Mohr, Diese Zeitschr. Bd. 2. S. 435.
6) Plesch, l. c. S. 147.
7) Morawitz und Röhmer, Ueber die Sauerstoffversorgung bei Anämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 94. S. 540.



das vergrösserte Minutenvolumen ist, welches den Mangel an Hämoglobin ersetzt. Konnte ich damals sagen, dass es nichts in der klinischen Pathologie giebt, was mit dieser experimentellen in einer sehr grossen Anzahl von Fällen festgestellten Thatsache in Widerspruch steht, so findet dieser Satz durch das hier vorliegende experimentelle Material eine weitere Unterstützung.

Die vergrösserte Mittelcapacität, die wir durchwegs bei jedem einzelnen Falle beobachten konnten, weist mit Sicherheit darauf hin, dass wir es mit einer gesteigerten Circulationsarbeit zu thun haben. Auch hier hat der erhöhte Donders'sche Druck einem doppelten Zwecke zu dienen; das eine Mal der Beförderung des venösen Blutes zum Herzen, das andere Mal der Erleichterung der Arbeit des rechten Herzens. Die ebenfalls in allen Fällen deutliche Steigerung der Pulszahl weist auf eine erschwerte und schwache Circulation hin und mit diesem Symptom parallel zeigt die Mittellage, dass es die Circulation ist, die compensatorisch für die Hämoglobinarmuth eintritt. In neuester Zeit hat Pütter diese meine Ansicht bekämpft und auf Grund orthodiagraphischer Ausmessungen Dietlen's nachzuweisen versucht, dass es unmöglich ist, das Herz leiste bei der Anämie oder in der Arbeit mehr, sondern dass der Sauerstoff zum grössten Theil so, wie dies von Bohr angenommen wurde, in den Lungen verbraucht wird und nicht vom Blute im Organismus vertheilt wird. Es wäre gar kein Grund für die Erhöhung der Mittellage, wenn dies der Fall wäre. Ich habe doch Eingangs dieses Capitels gezeigt, dass für die Oxydation und die Kohlensäureabgabe die Grösse der Mittellage gleichgültig ist; für den Gasaustausch kommt hauptsächlich das respiratorische Volumen resp. der Ventilationscoefficient in Betracht.

Wir haben bisher den gesetzmässigen Zusammenhang zwischen Circulation und Mittellage feststellen können und wir werden dieses Gesetz auch in unseren weiteren Ausführungen zu begründen suchen, so dass wir selbst auf Grund der Analogie hier auch annehmen müssen, dass die bei den Anämien gefundene grössere Mittelcapacität im engen Zusammenhang mit der circulatorischen compensirenden Mehrarbeit des Herzens steht. Die Richtigkeit dieser Annahme wird noch dadurch bestätigt, dass die Aenderung der Mittellage nicht etwa von der Art der Erkrankung, sondern von dem Grad der Anämie bestimmt wird.

Es ist selbstverständlich ausgeschlossen, eine absolute Proportionalität zwischen der Höhe der Mittelcapacität und der Hämoglobinarmuth festzustellen, denn es wird sich doch die Mittellage auch nach der Herzkraft reguliren. Bei einer acut aufgetretenen Anämie mit gut erhaltener Herzkraft, wie es bei Anämien nach profusen Blutungen vorkommen kann, braucht die Mittellage selbst bei geringem Hämoglobingehalt nicht so sehr zu steigen wie bei chronischen Anämien mit bereits geschädigtem, ermüdetem Herzen. Es wird sich also nicht wie in einer mathematischen Progression die Mittellage proportional der Hämoglobinarmuth oder Abnahme der rothen Blutkörperchenzahl kaum vergrössern. Am besten zeigt das der Fall 34, der mit 13,0 Vol.-pCt. Sauerstoffcapacität eine Mittellage von 63,4 pCt., gegen den Fall 33 mit 7,3 Vol.-pCt. Sauerstoffcapacität und 58 pCt. Mittelcapacität aufweist. Was wir auf Grund

unseres Zahlenmaterials sagen können, ist, dass die Mittellage ceteris paribus mit der Verminderung des Hämoglobingehaltes proportional wächst und auch bei den Anämien das Gesetz der Correlation zwischen Mittellage und Circulation besteht.

Die Lungenvolumenverhältnisse bei Nephritiden wurden bei 4 Fällen untersucht und die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle 19 zusammengestellt.

Tabelle 19.

Versuch No.	Blutdruck		Respiratorisches Volumen	Residualluft	Reserveluft	Complementärluft	Mittelcapacität	Vitalcapacität	Totalcapacität	Mittelcapacität in pCt. der Totalcapacität
	Minimum	Maximum								
36	168	300	283	1900	1137	1816	3037	2953	4853	62,6
37	163	161	587	1110	511	1250	1621	1761	2871	56,4
38	74	118	578	1070	703	1220	1773	1923	2993	59,2
39	94	136	688	1340	598	2482	1946	3080	4428	43,0

Es sind in dieser Tabelle zwei Fälle, bei denen der arterielle Blutdruck hoch ist, und zwei Fälle, bei welchen der Blutdruck niedrig ist. Wollten wir die Mittellage mit dem Blutdruck in Beziehung bringen, so würde dies nur sehr gezwungen gelingen, denn wir sehen sowohl bei dem Fall mit 300 mm Hg maximalem Blutdruck eine Mittellage von 62,6 pCt., wie auch bei dem Fall mit nur 118 mm·Hg eine hohe Mittelcapacität von nahezu 60 pCt. Theoretisch betrachtet, liegt sowohl bei der Nephritis parenchymatosa, wie auch bei der interstitiellen Nierenentzündung kein Grund für eine Aenderung der Mittellage vor. Ist der Druck niedrig, so ist der Kreislauf eo ipso nicht geschädigt und es wird somit die Mittellage als circulatorischer Hilfsfactor nur in gleichem Maasse wie beim Gesunden in Anspruch genommen. Besteht Hochdruckstauung, so ist die Vis a tergo, wie dies gewissermaassen durch den minimalen Druck seinen Ausdruck findet, selbst nach der Passage durch die Capillaren noch genügend wirksam, um den venösen Strom in seinem Rückfluss ohne besondere Beihilfe des Donders'schen Druckes zu fördern. Wenn wir also bei den Nephritiskranken so differente Werthe erhalten, wie in unseren Fällen, so sind die ermittelten Grössen der respiratorischen Volumina nicht durch die Nephritis sensu strictiori zu erklären, sondern werden höchstwahrscheinlich stets durch andere bei dem betreffenden Individuum bestehende Umstände bedingt sein. Auf Grund unseres Versuchsmaterials können wir keinen directen Einfluss der Nephritis auf die Grösse der Mittelcapacität feststellen.

Eine specielle Besprechung erfordert die Beeinflussung der Mittelcapacität durch die Schädigung des Herzens. Wir werden sehen, dass hier eine generelle Betrachtung nicht möglich ist; wir müssen vielmehr die Erkrankungen der einzelnen Herzabschnitte gesondert abhandeln, ja sogar die einzelnen Phasen der Erkrankung in Erwägung ziehen, um eine klare Vorstellung über die Bedeutung der circulatorischen Hilfsfunction der

Respiration zu bekommen. Eine übersichtliche Zusammenstellung der von uns untersuchten Fälle ist in der Tabelle 20 gegeben.

Tabelle 20.

Versuch No.	Krankheit	Pulszahl	Blutdruck		Respiratorische Frequenz	Respiratorisches Volumen	Residualluft	Reserveluft	Complementärluft	Mittelcapacität	Vitalcapacität	Totalcapacität	Mittelcapacität in pCt. der Totalcapacität
			Minimum	Maximum									
40	Myocarditis, decompens.	120	100	154	32	410	1276	228	1708	1504	1928	3204	47,0
41	Derselbe, compensirt	—	—	—	—	535	761	890	2090	1651	2980	3741	55,5
42	Myocarditis	56	66	110	32	454	1941	1044	863	2985	1907	3848	77,3
43	do.	160	103	150	36	572	2140	480	915	2620	1395	3535	74,3
44	Myocard. + Arteriosklcr.	92	110	147	24	436	1634	1032	2040	2666	3072	4706	71,4
45	Mitralinsufficienz	104	132	180	26	561	2150	1250	1210	3400	2460	4610	74,3
46	do.	84	114	150	24	475	1286	990	1190	2276	2186	3466	65,6
47	do.	68	96	154	36	465	2156	795	2630	2950	3425	5580	50,9
48	Mitralinsuff. + Stenose	96	92	118	24	431	1250	1210	545	2460	1755	3005	82,0
49	Mitralstenose + Aorteninsufficienz	108	70	103	24	452	1470	590	1670	2060	2260	3730	55,3
50	Aorten- + Mitralinsuff.	100	85	147	24	658	992	987	1203	1979	2190	3182	62,2
51	Aorteninsufficienz	100	103	154	24	544	1528	907	2365	2435	3272	4800	50,8
52	Pulmonalstenose	76	68	148	28	857	1567	1628	1500	3195	3128	4695	68,0
53	do.	75	82	120	20	511	1180	1090	1418	2270	2508	3688	61,5
54	Pulmonalinsufficienz	72	80	126	—	964	689	2701	2837	3390	5538	6227	54,8
55	Puls. irreg. perpet.	64	92	132	13	580	2305	1816	2837	4111	4653	6958	59,2

Die Diagnostik der Herzkrankheiten beschränkt sich fast ausschliesslich auf das linke Herz. Für die functionelle Diagnostik des rechten Herzens kommt im Wesentlichen die Venenpulsschreibung, die Venendruckmessung, die percutorische und röntgenologische Grössenbestimmung und die Auscultation der Herz- und Gefässklappen in Betracht. Manche dieser Methoden haben nur einen sehr bedingten Werth und wir können — wie ich glaube — mit Recht behaupten, dass unser heutiges diagnostisches Können nur diejenigen Erkrankungen resp. Veränderungen diagnosticiren können wird, die als consecutive Erscheinungen der Erkrankung des linken Herzens auftreten. Aber selbst hier stützen wir uns nicht etwa auf objective Befunde, sondern, mit Ausnahme der Venenpulsschreibung, auf Speculation. Es ist, trotz der vielseitigen Bestrebungen, keine Frage, dass, sobald sich die Erkrankung auf das rechte Herz localisirt, wir nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose werden stellen können. Es unterliegt keinem Zweifel, dass wir im Gegensatz zu unserem diagnostischen Können bezüglich der Erkrankungen im grossen Kreislauf nicht einmal richtige Vorstellungen über die Verhältnisse im kleinen Kreislauf besitzen.

Das Studium der Mittelcapacität erlaubt uns einen Einblick in die Verhältnisse des kleinen Kreislaufs, und wenn wir auch weit davon entfernt sind, zu glauben, dass mit den Mittelcapacitätsbestimmungen unser Wissensdurst befriedigt sein kann, so haben wir doch schon bisher zeigen können, dass wir in der functionellen Diagnostik des rechten Herzens einen Schritt weiter gekommen sind. Die von uns festgestellten Ergebnisse bei Herzkranken erhärtet noch mehr diese Annahme.

Wenn wir die Tabelle 20, die nur Herzkranke betrifft, durchsehen, so finden wir, dass es sich hier nicht etwa, so wie bei den Emphysemkranken, um eine einheitliche Aenderung der Lungenvolumenverhältnisse handelt, sondern wir finden alle Zahlen von unter normal bis zu den höchsten Werthen vertreten, und so sind wir gezwungen, die Fälle einzeln einer Besprechung zu unterziehen.

Der Fall 40 betraf einen Kyphoskoliotiker, bei welchem ein nicht aufgedecktes Hinderniss im Planum venosum super. eine Stauung im Gebiete der oberen Hohlader verursacht hat, als dessen Folge eine höchstgradige Cyanose unter sogenanntem Stokes'schen Kragen bestand; ausserdem war auch eine allgemeine Stauung in Folge von Herzmuskeldegeneration vorhanden. In diesem Falle finden wir eine unter der Norm liegende Mittellage. Nachdem das Hinderniss für den venösen Abfluss der Vena cava superior verschwand, hob sich die Mittellage von 47 auf 55 pCt. Dieser Fall ist sehr schwer zu deuten. Es ist wahrscheinlich, dass die kleine Mittellage durch die hochgradige Kyphoskoliose bedingt ist. Weshalb aber nach ungehindertem Blutabflusse und gebessertem Herzen die Mittellage zunimmt, dafür fehlt uns eine positive Vorstellung. Die einzige Erklärung wäre, dass im Gebiete der Vena pulmonalis ebenfalls durch den Tumor der Abfluss gegen das Herz gehindert war und so durch den Exspirationsdruck, der bei kleiner Mittellage doch wirksamer sein muss als bei hoher Mittellage, die Beförderung des Blutes nach dem linken Herzen erleichtert wurde. Wenn wir uns die Fälle 42, 43 und 44, die alle ebenfalls an Myocarditis gelitten haben, des Näheren betrachten, so finden wir hier durchwegs hohe Werthe für die Mittellage, wie 77,3, 74,3 und 71,4 pCt. Einen besonderen Zusammenhang zwischen Blutdruck und Mittellage zeigt der Fall 42, bei welchem wir die höchste Mittellage und den niedrigsten Blutdruck als einen Ausdruck der Verminderung des Widerstandes sowohl im kleinen wie im grossen Kreislauf und als Compensation der verminderten Herzkraft beobachten konnten. Sonst haben wir kein Abhängigkeitsverhältniss zwischen Mittellage und Blutdruck constatiren können. Wir sehen aber als ein Zeichen der vorhandenen cardialen Dyspnoe in allen Fällen eine sehr hohe Athemfrequenz und ein grosses respiratorisches Volumen. Meine Untersuchungen bezüglich des Gasgehaltes des venösen Blutes haben ergeben, dass bei Herzkranken mit cardialer Dyspnoe das Blut überventilirt ist. Die frequente und tiefe Athmung der Herzkranken kann also nicht als respiratorischer, sondern nur als circulatorischer Reflex aufgefasst werden. Die tiefen und frequenten Athemzüge variiren den intrapulmonalen Druck in rascher Folge. Der negative Druck wird durch die hohe Mittellage erhalten und wird Blut zum rechten Vorhof saugen, wie auch den Widerstand für den rechten Ventrikel erniedrigen; für die Weiterbeförderung des Blutes aus den Lungencapillaren nach dem linken Vorhof sorgt der während des Exspiriums herrschende positive Druck. Um diesen positiven Druck zu erhöhen, sehen wir nicht selten in stark ausgeprägten Fällen ein reflectorisches Schliessen der Glottis während der Exspiration, welches sich durch ein Stöhnen bemerkbar macht. Durch das Stöhnen wird ein exspiratorischer



Widerstand gesetzt, der nur durch angestrengtere Muskelthätigkeit überwunden werden kann, wodurch wieder der intrapulmonale Druck gesteigert wird. So verhindert die Exspiration eine Stauung des Blutes im kleinen Kreislauf und wirkt auf diese Weise bei den Myocarderkrankungen, resp. bei allen Krankheiten, bei denen die Triebkraft des Herzens vermindert ist, als ein Hilfsfactor der Circulation.

Die Verhältnisse bei der Mitralinsufficienz haben wir bei 3 Fällen untersucht; sie betreffen die Versuche 45, 46 und 47. Der Befund ist nicht einheitlich, denn wir finden die Mittelcapacität zu 74,65 und 50 pCt. Diese hohen Zahlen sind an sich unverständlich, verfolgen wir aber die Krankengeschichten näher, so sehen wir, dass es sich um Patienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung handelt. Sowohl der Fall 45 wie 46 war gut compensirt, eine merkliche Schwäche der Circulation hat nicht bestanden, der Blutdruck war erhalten, ja sogar hoch, die respiratorische Frequenz nicht in dem Maasse erhöht, dass man von einer beträchtlichen Dyspnoe hätte reden können. In diesen beiden Fällen finden wir eine recht hohe Mittellage und es ist diese als ein zweckmässiger Reflex anzusehen. Wie sollen wir aber den Fall 47 deuten, bei welchem eine höchstgradige Decompensation mit Dyspnoe, Oedemen und Stauungen vorhanden waren, die den Patienten acht Tage nach der Untersuchung zum Tode brachten. Hier finden wir eine ganz kleine Mittellage von 50,9 pCt., die allerdings zum weitaus grössten Theil, 73 pCt., aus der Residualluft bestand. Es liegen Untersuchungen der Mittellage von Rubow[1]) vor, die hauptsächlich Mitralinsufficienzen betreffen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind, wie aus der Tabelle 21 ersichtlich, auch sehr wechselnd. Als Anmerkung ist bei den vier letzten Versuchen „schwerer Fall", bei den drei ersten mit der kleinen Mittelcapacität „leichter Fall" zu lesen. Ich konnte die Gesetzmässigkeit des Anstieges der Mittellage proportional der Schwere der Erkrankung, so wie Rubow sie fand, allerdings nicht nachweisen.

Tabelle 21.

No.	Alter	Körpergewicht	Körpergrösse	Vitalcapacität	Reserveluft	Complementärluft	Residualluft	Mittelcapacität	Totalcapacität	Mittelcapacität in pCt. der Totalcapacität	Residualluft in pCt. der Totalcapacität	Diagnose
1	27	50	157	2,78	1,08	1,70	1,78	2,86	4,56	62,7	39,0	Leichter Fall
2	20	48	162	3.30	1,18	2,12	1,48	2,66	4,78	55,7	31,0	„
3	19	60	170	4,34	1,76	2,58	1,34	3,15	5,73	55,7	24,3	„
5	32	52	163	2,11	1,10	1,01	1,08	2,18	3.19	68,3	33,4	Decompensirt
6	18	40	160	1,68	0,75	0.93	1,88	2,63	3,56	73,4	32,8	Schwerer Fall
7	35	60	165	1,59	0,74	0,80	2,11	2,90	3,70	78,4	57,0	„
8	45	72,5	169	2,61	1,10	1,51	2,11	3,81	5,32	71,6	51,0	„

Was für mich aus den Rubow'schen Zahlen besonders bemerkenswerth erscheint, ist, dass wir Fälle von organischer Herzkrankheit finden

1) Rubow, Arch. f. klin. Med. Bd. 92. S. 271.



(es sind das besonders Mitralinsufficienzen), bei welchen eine kleine Mittelcapacität besteht. Vergegenwärtigen wir uns den veränderten Circulationsmechanismus bei der Mitralinsufficienz, so kann der Vorgang kurz folgendermaassen geschildert werden: Es wird mit jeder Systole eine gewisse Blutmenge nach dem linken Vorhof zurückgeworfen, die klappenlose Vena pulmonalis wird somit einen positiven Venenpuls zeigen, und es wird in der Diastole des Vorhofes eine Drucksteigerung von dem Ventrikel her erfolgen, bei genügend grosser Communication bezw. Insufficienz der Mitralklappe kann sich sogar dieser Druck bis zur Höhe des arteriellen Blutdruckes steigern. Da aber die durch die Insufficienz offen gelassene Spalte stets kleiner sein wird wie die Abflussöffnung der Aorta, so wird auch der nach dem Vorhofe wirkende Druck laut dem Kirchoff'schen Vertheilungsgesetz entsprechend kleiner sein. Eines aber steht fest, dass das rechte Herz dem Blute einen Druck ertheilen muss, der über die Lungencapillaren hinaus, gegen den Druck des linken Ventrikels, das Blut nach dem linken Vorhofe diastolisch zu pressen fähig ist. Solange das rechte Herz Kräfte besitzt, das Blut mit diesem Drucke zu befördern, werden die normalen compensatorischen Einrichtungen genügen, die Circulation im kleinen Kreislauf aufrecht zu erhalten, wenn aber das rechte Herz dieser Aufgabe nicht mehr gewachsen ist, dann kann das Blut nur durch den erhöhten intrathoracalen Druck aus den Lungen befördert werden und für diesen Mechanismus sind durch eine kleine Mittellage günstigere Verhältnisse geschaffen. Ob hier noch andere Factoren eine Rolle spielen, können wir, wenn auch eine grosse Wahrscheinlichkeit dafür spricht, heute noch nicht überblicken. Vor Allem sei hier die experimentelle Thatsache festgestellt, dass es Fälle von schwerster Circulationsstörung giebt (cf. Fall No. 40, 41 und 47), bei welchen die Mittellage klein ist.

Die höchste Mittelcapacität unter allen von uns untersuchten Fällen zeigt der Fall No. 48, bei welchem gleichzeitig eine Insufficienz und Stenose des Ost. ven. sinistr. bestand. Es ist aus dem Mechanismus dieser Erkrankung klar, dass es dabei zu dem höchsten Grade der Stauung in dem Lungenkreislauf führen muss. Dieser Umstand ist im Zusammenhange mit der Mittellage deshalb so scharf zu betonen, weil immer wieder Meinungen laut werden, die behaupten, dass eine grosse Blutfüllung eine grosse Luftfüllung ausschliesst. Bei einem todten, starrwandigen, absolut gefüllten Gefäss wäre diese Anschauung selbstverständlich, aber für die lebendigen Lungen kann das keine Geltung haben, weil doch bei den Lungen eine complementäre Füllung möglich ist und somit die Blut- und Luftfüllung einander gar nicht zu beeinflussen brauchen, zumal eine complementäre Füllungsmöglichkeit noch vorhanden ist. De facto finden wir auch neben dem colossalen Werthe von Mittelcapacität und neben der sicher grossen Blutstauung in den Lungen (wie übrigens durch Röntgendurchleuchtung festgestellt worden ist) in unserem Falle eine minimale Complementärluft von 545 ccm.

Der Fall, wo die Mitralstenose mit einer Aorteninsufficienz complicirt war, zeigt durchaus normale Verhältnisse, nicht nur in Bezug



auf die Mittelcapacität, sondern auch bezüglich der Lungenvolumina. Wir werden auch bei diesem Vitium mit einer grösseren Stauung in den Lungen zu rechnen haben, ist doch der Abfluss des Blutes nach den Ventrikeln erschwert, und nur durch eine angestrengte Contraction des

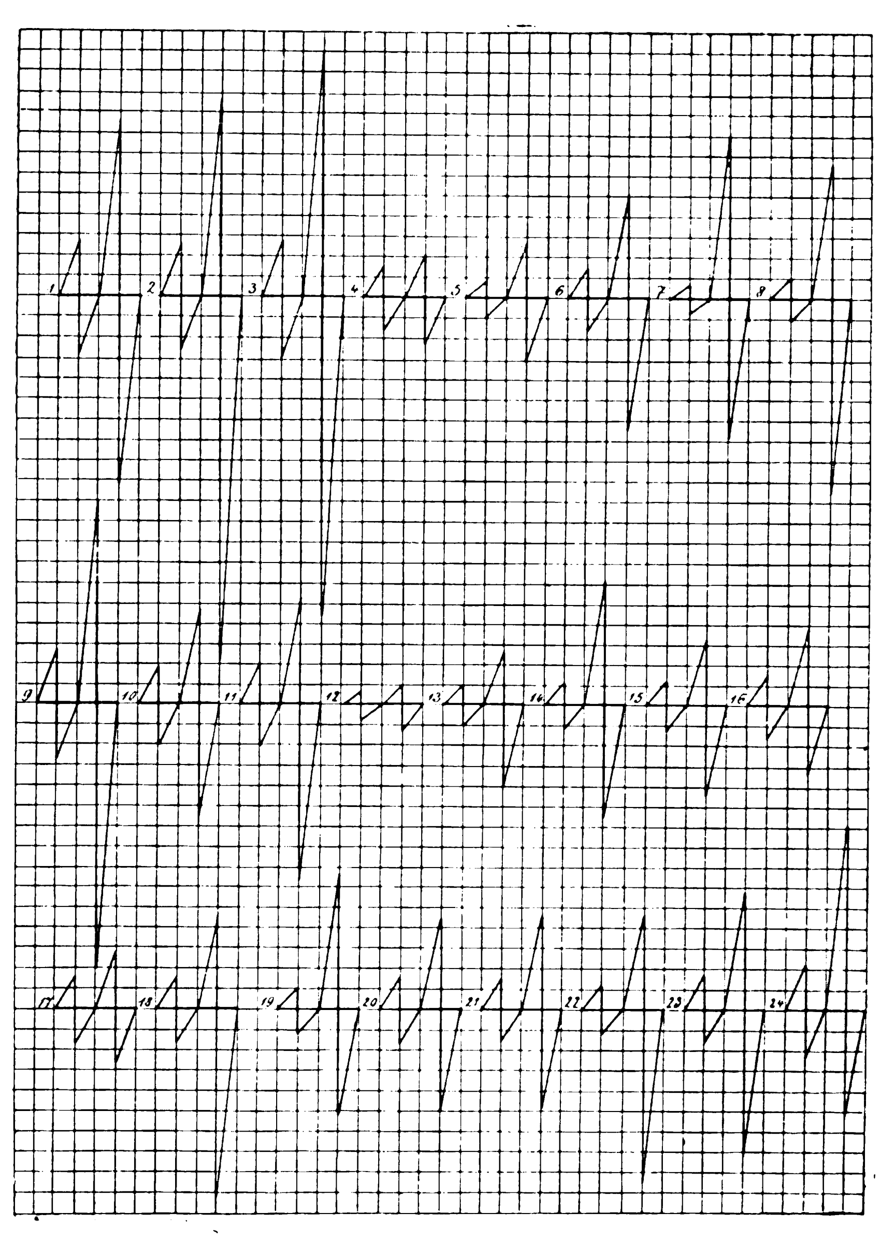


Abb. 3.

hypertrophirten linken Vorhofes möglich. Der Vorhof hat aber gegen die Lungenvenen zu keine Klappen, so dass der systolische Druck nicht nur gegen den Ventrikel, sondern auch gegen die Lunge zu wirken wird. Gegen diesen erhöhten Druck muss das rechte Herz sein Blut durch die



Lungen schicken. Es ist klar, dass, je enger die Lungencapillaren sind, um so geringer die Wirksamkeit des rückwirkenden Druckes des linken

Abb. 4. (Fortsetzung.)

Ventrikels, anderseits, um so schwerer die Arbeit des rechten Herzens sein wird. Es scheint offenbar, dass die Capillaren einen kleineren Widerstand leisten, als wenn das Herz bei erweiterten Capillaren gegen den Stauungsdruck des linken Ventrikels anzukämpfen hat und demzufolge bleibt die Mittellage klein. Es ist aber neben diesen Factoren noch naheliegend anzunehmen, dass die Mittelcapacität auch aus dem Grunde klein bleibt, um den venösen Zufluss nach dem linken Herzen in der beschriebenen Weise zu fördern.

Bei dem Fall von Aorten- und Mitralinsufficienz liegt die Mittelcapacität etwas höher als in der Norm. Für diesen Fall gelten die Ausführungen, wie wir sie bei den Fällen von reiner Mitralinsufficienz angebracht haben. Die Aorteninsufficienz hat auf die Mittellage keinen Einfluss, wie dies der Fall 51 mit einer Mittelcapacitätsgrösse von 50,8 pCt. zeigt. Bei diesem Klappenfehler pflegt ja auch, wenn keine besonderen Complicationen eintreten, das rechte Herz und somit die Circulation im kleinen Kreislauf kaum in Mitleidenschaft gezogen zu werden.

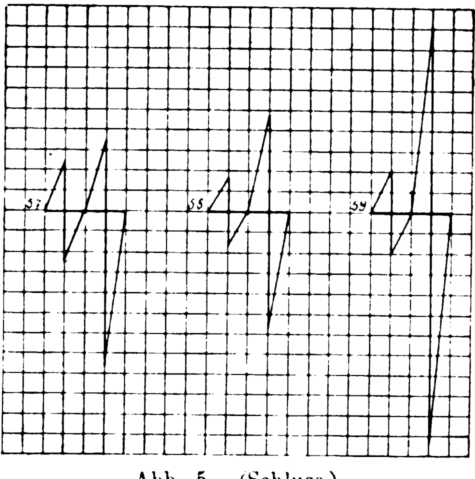


Abb. 5. (Schluss.)

Die zwei Fälle von Pulmonalstenose zeigen eine höhere Mittellage von 68 resp. 61,5, die Differenzen können aber als von der Norm nicht erheblich abweichend betrachtet werden. Diese Steigerung lässt sich nur schwer erklären, wenn wir die alte Annahme bezüglich der Anämie der Lungen bei dieser Erkrankung gelten lassen. Nach meinen Untersuchungen ist der Sauerstoffverbrauch bei diesen Kranken um fast das Doppelte erhöht aus Gründen, die mit der hochgradigen Cyanose und (trotz der gegentheiligen Anschauung Senator's, l. c.) dem damit verbundenen grösseren Wärmeverlust zusammenhängen. Wenn auch bei den meisten dieser Kranken eine compensatorische Hyperglobulie besteht, so ist das Schlagvolumen normal oder nicht wesentlich weniger wie in der Norm. Es muss also durch die Lunge in der Zeiteinheit genau so viel Blut fliessen, als durch die Aorta — von einer Anämie der Lungen ist also gar keine Rede, es ist sogar nach den Durchleuchtungen sehr wahrscheinlich, dass in der Lunge dieselbe hochgradige cyanotische



Stauung besteht, wie in den übrigen Organen. Für diese und gegen die alte Anschauung sprechen auch die Mittelcapacitätswerthe.

Der Fall No. 54 betrifft eine Pulmonalinsufficienz. Der betreffende Patient wurde durch seine Trommelschlägerfinger auf seine Krankheit aufmerksam gemacht. Er hatte gar keine Beschwerden, konnte mit seinen Kameraden an allen sportlichen Leistungen theilnehmen. Die physikalische und die elektrocardiographische Untersuchung hat ein angeborenes Vitium und zwar eine Pulmonalinsufficienz erkennen lassen. Wenn wir bei diesem Fall normale Mittelcapacitätswerthe feststellen konnten, so ist das ein weiterer Beweis dafür, dass dieser Herzfehler eben gut compensirt war.

Die geringe Erhöhung der Mittellage bei dem Fall mit Pulsus irreg. perpetuus kann durch ein schlechtes Herz bedingt sein, wissen wir doch, dass bei derartigen Irregularitäten der Herzmuskel stets für minderwerthig gefunden wurde.

Die vier von uns untersuchten Fälle von Basedow-Kranken zeigen lt. der Tabelle No. 22 ganz verschiedene Werthe.

Tabellle 22.

Versuch No.	Alter	Puls	Respirator. Frequenz	Residualluft	Reserveluft	Complementärluft	Mittel-capacität	Vital-capacität	Total-capacität	Mittel-capacität in pCt. der Total-capacität
56	32	128	24	1730	1380	1210	3110	2590	4320	72,0
57	23	152	24	1319	694	1524	2013	2218	3539	56,8
58	26	104	20	1430	987	1135	2417	2122	3552	68,1
59	19	75	19	2044	1794	2270	3838	4064	6108	63,0

Es ist bei diesen Fällen weder zwischen dem Alter, Pulszahl, Respiration oder Blutdruck einerseits und zwischen der Mittelcapacität andererseits ein Zusammenhang zu finden. Diese Kranken zeichnen sich eben durch eine Schädigung der regulatorischen Functionen aus und es ist auch nicht wunderbar, wenn wir so verschiedene Werthe finden, die sicher nicht als Ausdruck einer zweckmässigen reflectorischen Einstellung aufzufassen sind. Dieser Auffassung entspricht auch der Umstand, dass bei den wiederholten Untersuchungen die Werthe nicht so wie bei den anderen Fällen übereinstimmende Resultate lieferten, sondern sehr grosse Abweichungen vorkamen. Die publicirten Werthe stellen nur Mittelwerthe aus den wiederholten Untersuchungen dar.

Als Schlussergebnisse unserer Untersuchungen lässt sich sagen, dass die respiratorische Mittellage sich ganz unabhängig von dem respiratorischen Gasaustausch, lediglich als regulatorischer und compensatorischer Hilfsfactor reflectorisch einstellt und dass die Grösse der vitalen Mittelcapacität der Lunge ceteris paribus ein functionelles Maass für den kleinen Kreislauf darstellt.



General-

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Versuch No.	Datum des Versuchs	Name	Krankheit	Alter	Körpergewicht	Pulszahl	Blutdruck Minimum	Blutdruck Maximum	Körperhöhe	Dist. jug.-pub.	Taillenumfang	Lennhoff-Index	Thoraxumfang	Länge der Brustwirbel
1	3. 7. 11	Hr. Ho.	Gesund	22	67	68	88	110	170	48	66	73	96	34
2	7. 7. 11	Hr. Os.	Gesund. In Ruhe	22	82	72	94	126	175	52	70	75	95	37
3	7. 7. 11	Derselbe	Nach Arbeit in O_2-Atmosphäre	22	82	—	—	—	175	52	70	75	95	37
4	15. 2. 10	Hr. J. S.	Bronchiektasie	15	33,5	108	—	—	148	42	59	71,5	44	—
5	29. 4. 10	Fr. Bo.	Asthma bronchiale et card. et Emphysema	53	88	148	88	132	152	43	74	58	79	32
6	7. 11. 10	Hr. Fr.	Asthma bronchiale, Emphysem	30	65	80	120	180	173	54	82	66	94	31
7	7. 4. 10	Fr. Mi.	Bronchitis chronica, Emphysema	41	71	76	88	154	150	46	74	62	86	35
8	6. 4. 10	Hr. Pom.	Bronchiekt., Emphysem.	58	55	68	103	176	168	50	83	61	90	—
9	7. 11. 10	Hr. Ri.	Asthma bronchiale	21	60,7	74	100	130	164	56	75	75	86	32
10	7. 4. 10	Hr. He.	do.	55	56	92	118	184	173	53	73	73	85	40
11	17. 3. 10	Hr. Mü.	Bronchiektasie	68	67	80	103	140	178	49	86	57	92	33
12	6. 4. 10	Hr. St.	Empyema thoracis	15	33	124	62	103	140	40	62	64	64	30
13	26. 4. 10	Derselbe	Nach Operation	15	33	124	62	103	140	40	62	64	64	30
14	28. 4. 10	Hr. Schw.	Pleuritis	29	55	108	92	125	172	53	74	71,5	81	36
15	12. 4. 10	Fr. Kri.	Neopl. pulm.	36	58	120	92	110	153	42	90*)	47	79	30
16	18. 3. 10	Hr. Pri.	Lungentumor	67	57	96	99	121	168	53	89	61	94	—
17	23. 3. 11	Hr. Ma.	Pleuritis, Myocarditis, Pericarditis	55	67	104	96	202	165	57	94	61	93	37
18	22. 6. 11	Hr. Stä.	Tuberculose	23	56	96	90	110	169	51	69	74	76	33
19	10. 10. 10	Hr. Sän.	Bechterew	39	58	68	—	—	—	—	—	—	—	—
20	9. 2. 10	Hr. Schn.	do.	22	54	60	—	—	155	—	—	—	—	—
21	23. 2. 10	Derselbe	do.	23	51,5	70	—	—	155	—	—	—	—	—
22	16. 3. 10	Hr. Lo.	do.	33	52,5	74	—	—	—	—	—	—	—	—
23	19. 1. 11	Hr. Lü.	Starrer Thorax	19	68	84	—	—	174	51	86	60	92	36
24	7. 3. 11	Derselbe	Nach Operation	19	68	84	—	—	174	51	86	60	92	36
25	15. 3. 10	Hr. Schn.	Eventeratio diaphragm.	45	57	84	96	150	165	56	80	75	59	—
26	7. 4. 10	Hr. Alb.	Diaphr. Lähmung rechts	30	52	100	81	140	166	50	67	75	80	31
27	22. 11. 10	Hr. We.	Dystr. musculor. progr.	57	90	72	—	—	—	—	—	—	—	—
28	24. 3. 10	Hr. Se.	Cirrhosis hep. Ascites	57	77	68	103	140	178	50	106	47	97	35
29	3. 4. 10	Fr. Lie.	Polycythämie	44	59	92	100	131	163	57	67	85	81	32
30	3. 4. 10	Fr. Lie.	Polycythämie	44	59	88	100	136	—	—	—	—	—	—
31	23. 3. 10	Fr. Sl.	Sec. Anämie. Carc. ventr.	41	96	92	118	162	54	63	86	76	—	—
32	24. 3. 10	Fr. Wi.	do.	49	63	112	107	125	156	45	65	69	83	34
33	23. 3. 10	Hr. Ke.	Anaemia perniciosa	40	56,5	72	106	140	166	49	75	65,6	83	32,5
34	26. 3. 10	Fr. Schen.	Lymphoma malignum	25	57	102	85	118	157	43	70	61,5	84	35
35	31. 3. 10	Hr. Ku.	Anämie. Lues des Nervensystems	40	73	108	110	150	168	48	96	50	93	36
36	13. 4. 10	Fr. Köp.	Nephritis	35	66,5	80	168	300	154	47	80	59	95	33
37	29. 4. 10	Fr. Da.	do.	35	65	100	103	161	155	49	75	65	79	30
38	31. 3. 10	Fr. Hed.	Gravidität im 8. Monat. Anämie. Nephritis	22	48	124	74	118	153	54	71	76	74	—
39	23. 3. 10	Hr. Wi.	Nephritis	35	69	84	92	136	162	46	118*)	39	97	38
40	28. 4. 10	Hr. Pl.	Stokes'scher Kragen. Kyphoskol. Myocardit.	31	56	120	100	154	152	39	84	46,5	96	—
41	2. 6. 10	Derselbe	Compensirt	31	56	120	—	—	—	39	84	46,5	96	—
42	13. 4. 10	Fr. Hab.	Myocarditis	41	50,2	56	66	110	156	44,5	67	66.5	79	33.3
43	22. 3. 10	Hr. Pla.	do.	62	104	160	103	150	172	46,5	111*)	41,5	106	32,5
44	19. 3. 10	Hr. Frak.	Arterioskl. Myocarditis	41	87	92	110	147	161	61	102	60	104	—

Tabelle.

16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
Länge des Sternums	Respirationsfrequenz	Respirationsvolumen in ccm	Residualluft in ccm	Reserveluft in ccm	Complementärluft in ccm	Mittelcapacität in ccm	Vitalcapacität in ccm	Totalcapacität in ccm	Residualluft in ccm			Reserveluft in pCt. der Totalcapacität	Complementärluft in pCt. d. Totalcapacität	Mittelcapacität in pCt. d. Totalcapacität	Reserveluft in pCt. der Vitalcapacität	Ventilations-coefficient	Bemerkungen
									Mittel-capacität	Vital-capacität	Total-capacität						
17	14	1120	578	1724	1837	2414	3560	4158	23,9	16,5	13,9	41,6	44,5	58,0	46,9	2,2	Residualluft n.
18	16	1040	568	1930	3570	2498	5500	6068	20,8	10,3	9,4	31,9	58,7	41,2	35,0	2,5	Arbeit in O_2-
18	—	1135	794	2384	3121	3179	5505	6300	24,8	14,4	12,6	37,9	35,1	49,5	43,3	3,2	Atmosphäre 817 ccm
—	18	621	831	421	454	1252	875	1706	66,4	95,0	48,7	24,7	26,6	76,8	60,6	2,1	
15	28	340	1408	567	624	1978	1911	2599	71,3	11,8	54,1	22,0	23,9	76,0	47,7	5,9	
16	—	624	1987	1042	1282	3029	2324	4311	46,2	85,6	45,5	24,8	29,7	70,3	45,0	4,0	
14	12	284	1192	1645	1362	2837	3007	4199	42,0	39,7	28,4	39,1	32,5	67,5	54,8	10,0	
—	24	430	2111	1305	1930	3416	3235	5346	62,1	65,4	39,5	24,7	35,8	63,6	40,4	7,8	
18,5	—	1078	1274	1997	2611	3271	4608	5882	39,5	28,0	21,8	34,0	44,2	56,1	43,8	3,0	
17,5	18	770	930	930	1110	1860	2040	2970	50,1	45,6	31,4	30,8	37,8	62,6	45,7	2,3	
17	24	828	2510	1050	1712	3560	2762	5272	70,5	90,8	47,6	19,8	32,6	67,8	38,0	4,4	
11,5	44	280	617	204	250	821	454	1071	75,2	136,0	57,6	18,7	23,7	76,7	45,0	2,6	
11,5	27	418	737	522	789	1259	1311	2048	58,0	56,3	36,0	25,0	38,8	61,5	39,9	3,2	
15	25	455	1508	1253	1080	2761	2333	3841	54,7	64,7	38,3	32,8	28,8	71,8	53,6	6,2	
14,5	24	510	1160	669	885	1829	1554	2714	63,3	74,5	42,7	24,6	32,7	67,5	43,1	3,5	*) Ascites!
—	32	612	2155	748	680	2903	1428	3583	74,2	15,0	60,0	21,0	19,0	31,0	52,4	4,7	
18	27	658	1470	577	545	2047	1122	2592	63,1	115,0	56,4	22,6	20,9	79,1	46,4	3,1	
	28	658	621	908	1870	2409	2783	3404	24,8	17,0	18,5	26,7	55,8	70,4	32,4	3,7	
16																	
—	12	440	881	1340	1040	2221	2380	3261	39,7	37,0	27,2	41,5	31,3	68,3	56,3	5,0	
—	13	660	530	911	1025	1444	1936	2466	36,7	27,3	21,4	36,4	42,3	58,4	47,0	2,2	stehend
—	10	604	608	951	969	1559	1920	2528	39,4	31,5	24,8	37,4	37,8	61,0	49,5	2,6	liegend
—	10	470	839	952	1700	1791	2652	3491	46,6	32,3	23,5	27,8	48,7	53,0	36,8	3,6	
18,5	36	686	1680	1200	1450	2880	2650	4330	58,3	63,4	38,8	27,7	33,3	66,5	45,3	4,2	vor d. Operat.
18,5	—	930	1250	1850	1080	3100	2930	4180	40,3	42,7	29,9	44,3	25,8	74,2	63,2	3,3	nach d. operat.
—	22	581	1828	1566	2235	3394	3801	5629	53,8	48,1	32,6	27,4	40,0	60,2	78,8	5,7	Mobilisirung
15	24	260	1226	1130	1815	2356	2945	4171	52,1	41,6	29,4	27,1	43,5	56,5	38,5	9,2	
—	20	390	1538	397	2157	1935	2554	4092	79,4	60,2	37,6	9,7	52,7	87,3	15,5	4,9	
17	24	572	1832	641	2350	2473	2991	4823	75,6	61,3	38,0	13,4	48,6	51,5	21,4	4,4	
16	16	500	1697	1130	1100	3312	2730	4417	51,1	62,4	38,4	36,0	24,6	75,1	59,5	6,1	in Ruhe
—	—	680	1640	1600	1400	3240	3000	4640	54,0	54.7	35,3	34,5	30,2	65,5	53,4	4,4	nach angestr.
22	429	429	1737	2030	835	3767	2865	4652	46.2	60,8	37,4	44,7	17,9	80,8	71,0	9.0	Arbeit
14	20	454	1547	1115	1251	2662	2366	3913	58.3	65,6	39,6	28,5	31.9	68,0	47,3	6,0	
15,5	18	847	1248	1672	2085	2920	3757	5005	43,0	32,5	25.0	33,3	41,7	58,0	44,6	3,4	
15	24	383	1930	1460	1960	3390	3420	5350	56,7	56,2	36,6	31,6	31,8	63.4	42,7	9,0	77 000 weisse
16	20	878	2210	700	2020	2910	2720	4930	75,9	81,2	44,8	14,0	41,2	59,0	25,7	3,3	Blutkörper
12	28	283	1900	1137	1816	3037	2953	4853	62,8	64,6	39,3	23.2	37,5	62,6	38,5	10,7	
15	20	587	1110	511	1250	1621	1761	2871	68.6	63,2	38,8	17,6	43.6	56.4	29.0	2,8	
—	18	578	1070	703	1220	1773	1923	2993	60,2	55,5	35,6	23,7	40,7	59,2	36.6	3,2	
16,5	20	688	1348	598	2482	1946	3080	4428	69.5	43,8	30,5	13,1	56,4	43.9	19,4	2,8	*) Oedeme,
13	32	410	1276	228	1708	1504	1928	3204	85,0	66,2	40,7	6,8	52,5	47,0	11,8	3,6	Ascites
13	—	535	761	890	2090	1651	2980	3741	46,1	25,5	20,4	23,8	55,7	55,5	30,1	3.2	
14,5	32	454	1941	1044	863	2985	1907	3848	65,1	102,0	50,5	27,2	22.3	77,3	54,8	6,7	
17	36	572	2140	480	915	2620	1395	3535	81,7	15,3	60,6	13,6	25,8	74,3	34.6	4,6	*) fettleibig
—	24	436	1634	1032	2040	2666	3072	4706	61,2	53,2	34,3	21,7	43,6	71,4	33,6	6,3	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Versuch No.	Datum des Versuchs	Name	Krankheit	Alter	Körpergewicht	Pulszahl	Blutdruck		Körperhöhe	Dist. jug.-pub.	Taillenumfang	Lennhoff-Index	Thoraxumfang	Länge der Brustwirbel
							Minimum	Maximum						
45	30. 3. 10	Hr. Gr.	Mitralinsufficienz	50	87,5	104	132	180	181	48	103	56,5	106	43
46	29. 3. 10	Fr. Laa.	do.	36	57,9	84	114	150	148	43	80	54	91	35
47	15. 3. 10	Hr. Ru.	do.	31	72	68	96	154	169	50	92	54	92	37
48	29. 3. 10	Fr. Fü.	Mitralinsuff. u. Stenose	52	47,6	96	92	118	157	42	66	64	81	32
49	31. 3. 10	Fr. Rös.	Mitralstenose u. Aorteninsufficienz	26	46	108	70	103	165	45	67	67	77	35
50	26. 4. 10	Hr. Ro.	Aorten- u. Milralinsuff.	32	48	100	85	147	162	47	71	67	69	32
51	26. 4. 10	Hr. Ri.	Aorteninsufficienz	57	72	100	103	154	174	47	93	51	100	34
52	9. 6. 10	Hr. Sil.	Stenosis pulmonalis	—	—	76	68	148	165	47	73	65	81	32,5
53	18. 11. 10	Fr. Jä.	do.	26	50	75	82	120	154	52	78	67	83	29
54	15. 7. 10	Hr. Schall.	Insuffic. pulmonalis	22	68	72	80	126	178	58	71	—	85	—
55	5. 4. 11	Hr. Stü.	Puls. irreg. perpet.	22	83	64	92	132	181	58	80	92	91	36
56	25. 3. 10	Hr. Fi.	Basedow	32	54	128	121	180	171	49	71	69	81	32,5
57	18. 2. 10	Fr. Kr.	do.	23	62	152	—	—	166	—	—	—	—	—
58	12. 4. 10	Fr. Bri.	do.	26	47	104	96	136	148	42,5	58	73	78	31
59	6. 5. 10	Hr. Man.	do.	19	67,5	75	93	120	176	53	74	71,5	84	31

16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
Länge des Sternums	Respirationsfrequenz	Respirationsvolumen in ccm	Residualluft in ccm	Reserveluft in ccm	Complementärluft in ccm	Mittelcapacität in ccm	Vitalcapacität in ccm	Totalcapacität in ccm	Residualluft in ccm: Mittel-capacität	Residualluft in ccm: Vital-capacität	Residualluft in ccm: Total-capacität	Reserveluft in pCt. der Totalcapacität	Complementärluft in pCt. d. Totalcapacität	Mittelcapacität in pCt. d. Totalcapacität	Reserveluft in pCt. der Vitalcapacität	Ventilations-coefficient	Bemerkungen
18	26	561	2150	1250	1210	3400	2460	4610	63,1	87,2	46,5	27,4	26,1	74,3	40,6	6,1	
13	24	475	1286	990	1190	2276	2186	3466	56,3	58,7	37,0	28.5	34.5	65,6	45,7	4,9	
19	36	465	2156	795	2630	2950	3425	5580	73.0	62,9	39,2	14.2	46,6	50,9	23,2	6.5	
15	24	431	1250	1210	545	2460	1755	3005	50,7	71,3	41,8	40,3	18,7	82,0	69,4	5,8	
15	24	452	1470	590	1670	2060	2260	3730	71,4	65,1	39,4	15,9	44,7	55,3	26,6	4,7	
16	24	658	992	987	1203	1979	2190	3182	49,6	44,8	30,8	31,5	37,9	62,2	45,1	3,1	
16	24	544	1528	907	2365	2435	3272	4800	62,7	46,7	31,8	18,9	49,3	50.8	27,8	4,4	
16	28	857	1567	1628	1500	3195	3128	4695	49,0	50,1	33,4	34,5	32,1	68,0	52,1	3,7	
14	20	511	1180	1090	1418	2270	2508	3688	64.0	58,0	32,4	29,5	38,5	61,5	43,4	4,5	n. Arbeit in O_2-Atmosph. Residuall. = 817 ccm
—	—	964	689	2701	2837	3390	5538	6227	20.2	12,5	11,1	43,4	54,4	54,8	49,1	3,5	
18	13	580	2305	1816	2837	4111	4653	6958	61,1	49,5	33,4	25,8	40,8	59,2	39,0	7,1	
14,5	24	741	1730	1380	1210	3110	2590	4320	55,6	66,7	40,0	32.1	27,9	72,0	53,3	4,2	Recidiv nach Strumektomie
—	20	990	1319	694	1524	2013	2218	2539	65,5	59.5	37.5	19,2	43,5	56,8	31,3	2.0	
12.5	19	680	1430	987	1135	2417	2122	3552	59,2	67,5	40,5	27,9	31,6	68.1	46,6	3.5	
15	17	817	2044	1794	2270	3838	4064	6108	53,2	50,3	33,5	29,2	37,3	63,0	44,1	4,7	n. Strumekt.

XI.

Aus der med. Klinik in Lemberg (Director: Prof. Dr. A. Gluzinski).

Untersuchungen der Harnaciditätsverhältnisse nach Verabreichung von Alkalien bei Gesunden und Kranken.

Von

Dr. **Heinrich Sochański.**

Seit langer Zeit war es bekannt[1]), dass die Verabreichung von Alkalien die Harnacidität herabmindert, man beschäftigte sich jedoch aus Mangel genauer Methoden zur Bestimmung derselben keineswegs näher mit dem eigentlichen Wesen ihrer Wirkung. Erst seit der Einführung der Methoden Naegeli's, Sahli's und Anderer sind wir im Stande, die Wirkung verabreichter Basen genau zu prüfen.

Mit der Untersuchung eben jener Wirkung beauftragte mich mein sehr geehrter Herr Professor und Chef Dr. A. Gluzinski.

Wie bekannt, hängt die Harnreaction von sehr vielen Factoren ab. Beim Menschen ist sie gewöhnlich sauer, obwohl dies in verschiedenem Grade von verschiedenen Ursachen abhängt. Während der Fleischdiät, im Fieber, im Hungerzustande, kurz gesagt in allen jenen Fällen, in denen eine grössere Eiweissmenge der Zersetzung anheimfällt, und hierdurch eine grössere Anzahl saurer Verbindungen sich bildet, wächst die Harnacidität auffallend; in Fällen von Diabetes mellitus tritt zu dem früher erwähnten gesteigerten Eiweisszerfall auch die lebhafte Production von Säuren in Folge von ungenügender Fettoxydation hinzu; bei der Harnsäurediathese ist die hohe Acidität durch die verminderte Blutalkalescenz bedingt, da ihre Basen zur Harnsäurebindung zwecks Entstehung von Uraten verbraucht werden. Andere Ursachen, wie z. B. anstrengende Muskelarbeit [Fustier, Blanc, Klüpfel, J. Hoffmann, Ringstedt, Oddi, Turulli[2])],

---

1) In Sydenhams Werke: „Tractatus de podagra" lesen wir den günstigen Einfluss der Alkalisation des Harns bei der Harnsäurediathese; der Verfasser räth in jenen Fällen Pflanzenlatwerge zu gebrauchen, die er Herbae excalefacientes nennt. Garrod stellt ebenfalls die alkalisirende Wirkung von Pflanzenlatwergen am höchsten; diese Wirkung schreibt er den in grosser Menge in ihnen befindlichen Alkalisalzen zu.

2) Nur wenige Verfasser sind entgegengesetzter Meinung. Einige von ihnen (wie z. B. Sawicki) behaupten, dass Muskelarbeit auf die Harnacidität keinen Einfluss ausübe, die Anderen dagegen (z. B. Aducco) sehen stets nach langen Märschen eine Abnahme der Acidität. Die Literatur über den Einfluss der Muskelarbeit auf die Harnacidität finden wir in Maly's Jahresberichten, No. 14—24, vor. Hoffmann's Arbeit über den Einfluss des Schwitzens auf die Harnacidität wurde in Maly's Jahresberichten, No. 14, veröffentlicht. Sassecki vide St. Petersb. med. Wochenschr. 1879. No. 2.

Secretion von alkalischem Pankreassafte [Edel[1])], langes Stehen [Edel (l. c.)] bewirken ebenfalls eine grössere Harnacidität, jedoch haben diese Factoren bereits eine geringere Bedeutung.

Eine Abnahme der Harnacidität beobachten wir dagegen: 1. bei der Pflanzendiät in Folge dessen, dass in den Organismus organische Verbindungen gelangen, die nach ihrer Verbrennung basisch wirkende Carbonate entstehen lassen; 2. bei der Verabreichung von Basen; 3. in allen jenen Fällen, in denen der Organismus eine gewisse Menge seiner Säure verloren hat, so z. B. nach Erbrechen sauren Mageninhaltes, bei starkem Schwitzen [Sassecki (l. c.), Hoffmann], vorübergehend dagegen bei der Verdauung, besonders der eiweissreichen Nahrungsmittel (reichliche Ausscheidung von HCl!), ferner in Fällen, wo durch Resorption alkalischer Flüssigkeiten Basen in grösseren Mengen ins Blut gelangen (Exsudate, Transsudate, Blut aus Extravasaten), ferner aus geringfügigeren Ursachen, wie z. B. zu langen Liegens [Edel (l. c.)], weiter in Folge vorgeschrittenen Alters [Mondhorst[2])] oder Schwächung [Barabaszi[3]), bei Frauen [Mondhorst (l. c.)], und endlich in Folge von Harnverdünnung[4]) (Urina

1) Edel, Ueber die Ursache der Aciditätsabnahme nach der Nahrungsaufnahme und die Bedingungen, welche Einfluss auf die Ausscheidung von Alkalien im Harn und auch des Kochsalzes haben. (Die Therapie der Gegenw., 1904, No. 9.) Der Verfasser beobachtete, dass die Ausscheidung von Alkalien im Harne in liegender Stellung eine grössere sei als in sitzender. Ausserdem stellte er auf dem Höhepunkte der Verdauung eine Zunahme der Acidität fest, und erklärt dies auf diese Weise, dass in Folge der mit der Verdauung gleichzeitig erfolgenden Ausscheidung alkalischen Pankreassaftes eine grosse Menge von Basen verbraucht wird (Pawlow). Erst um vieles später nimmt die Harnacidität ab. Ich allein beobachtete eine deutliche Abnahme derselben in 5—6 Stunden nach dem Mittagessen; in Fällen von Hyperaciditas digestiva erfolgte die Abnahme schneller als beim Gesunden.

2) Mondhorst, Zur Diagnose und Behandlung der Gicht. Verhandl. d. X. Congr. f. innere Med. zu Wiesbaden, Ref. im Centralbl. f. innere Med. 1890.

3) Barabaszi, Die Acidität des Harns und die Körperschwäche. Gazetta degli ospedali e delle cliniche. 26. 1. 1911.

4) Ueber die Möglichkeit des Bestehens von schwach saurem oder sogar amphoterem Harne trotz der Ausscheidung von grossen Mengen Säuren während des Tages lesen wir in Auerbach's und Friedenthal's Arbeit: Ueber die Reaction des menschlichen Harns. Engelmann's Arch. 1903. S. 397. Um eine derartige Aciditätsabnahme zu erhalten, ist die Verabreichung von Alkalien nicht unbedingt nothwendig, es reicht hin, dem Untersuchten viel Wasser zum Trinken zu geben, denn die auf diese Weise erlangte Harnverdünnung bewirkt von selbst eine Aciditätsabnahme. Ein typisches Beispiel dafür ist der von mir selbst beobachtete Fall des Diabetes insipidus (Tab. III, 2), bei dem, trotz der grossen täglichen Mengen von NH_3, die Reaction des Harns eine amphotere blieb. Selbstverständlich ist für den Untersuchten die Verabreichung von Basen in kleineren Mengen angenehmer; die Wirkung ist dieselbe wie von grossen Mengen Wassers. Wenn man aber die beiden Arten miteinander verbindet, so kann man dadurch eine äusserst starke alkalische Harnreaction hervorrufen (Tab. III, 2); deshalb ist es auch verständlich, dass das Trinken alkalischer Wässer so stark die Acidität verringert. Dass das Nervensystem auf die Qualität des Harns einen Einfluss hat, beweisen die Untersuchungen Cazeneuve's und Livon's, die bei ihren an Hunden durchgeführten Experimenten durch die Durchschneidung des Rückenmarkes eine äusserst starke Ausscheidung alkalisch reagirenden, schwach gefärbten Harns von geringem specifischen Gewichte hervorriefen.



spastica, Diabetes insipidus), da das Wasser auf die hier gebrauchten Indicatoren (aus der II. Gruppe) nach der Classification von Glaser[1]) oft wie eine schwache Base wirkt, und auch in Folge geringeren Procentgehaltes saurer Stoffe im verdünnten Harn. Es versteht sich hierbei von selbst, dass bei der Untersuchung der Harnreaction wir mit der Aciditätsabnahme in Folge der Ammoniakfermentation oder auch wegen Hinzugelangens von alkalischen Ausscheidungen aus den Harnwegen rechnen müssen.

Was die mittelbare Ursache der sauren Harnreaction anbelangt, so hängt sie nicht von der freien Säure, sondern von sauren Salzen[2]) ab. Indicatoren, die nur bei Anwesenheit der freien Säure ihre Farbe wechseln, wie z. B. Alizarinroth, thun dies nicht, sobald sie mit Harn gemischt werden, dagegen wechseln sie augenblicklich ihre Farbe im Magensafte, der freie Salzsäure enthält. Früher schrieb man hauptsächlich den sauren Phosphaten (wenn sie nach Lieblein und Ott über 35 pCt. aller Phosphate bilden) der sauren Harnreaction zu. Die neueren Forschungen (Koztowski, Serkowski, Kraszewski) gestatten uns anzunehmen, dass ausser den Phosphaten auch andere saure Salze eine gewisse Bedeutung haben, und zwar thun dies Salze vielbasischer Proteinsäuren [Koztowski[3])]. In Wirklichkeit wird die Abhängigkeit der Acidität von den sauren Phosphaten in jenen Fällen geringer, in denen sich eine grosse Menge Proteinsäuren im Harne findet. Ich selbst beobachtete dies in einem Fieberfalle (Tab. IV, 3; VI, 5). Als die beste der zur Bestimmung der Harnacidität

---

1) Glaser, Indicatoren der Acidimetrie und Alkalimetrie. C. W. Kreidel's Verlag, Wiesbaden 1901. — Alizarinroth gehört, wie Lackmus, zur II. Gruppe, steht aber der I. Gruppe näher als jener. Die Indicatoren der I. Gruppe benöthigen Hinzufügung von 0,6 ccm $^1/_{10}$ n H_2SO_4 zu einem Liter Wasser, damit dieses nicht basisch auf sie einwirke. Auf die Indicatoren der III. Gruppe übt das Wasser eine saure Wirkung aus. Wir können nämlich das Wasser als eine Verbindung von basischem und saurem Ion betrachten. Die Indicatoren der I. und II. Gruppe empfinden in demselben den basischen, die III. Gruppe dagegen den sauren Bestandtheil.

2) Die Behauptung Huppert's (Arch. d. Heilk., Bd. 8), als ob $Na_2S_2O_3$ nur bei der freien Säure (nicht bei den sauren Salzen) Schwefel ausscheide, war unrichtig. Davon überzeugte sich Hammarsten (Maly's Jahresber., No. 3), der trotz positiver Proben Huppert's niemals freie Säure im Harn finden konnte. Die Einführung des Alizarinroths (Natriumsalz der Alizarinsulfonsäure) durch Naegeli (Zur Aciditätsbestimmung des Urins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 30. H. 3—5), dass bei einer äusserst minimalen Quantität einer freien Säure seine Farbe in eine gelbe umwechselt, gestattete leicht, sich von der Richtigkeit der Betrachtungen Hammarsten's zu überzeugen. Sogar ein Harn von maximaler Acidität ändert niemals die Farbe des besprochenen Indicators (ausgenommen er enthält viel Ammoniak), ebenfalls thun dies keineswegs Lösungen der sauren Salze (z. B. NaH_2PO_4), mit Ausnahme der sauren Ammoniumsalze. Dies alles beweist, dass die Harnacidität keineswegs von freien Säuren abhängt.

3) Koztowski, O stosunkach zasad mineralnych do kwasów w prawidlowym moczu ludzkim. Nakl. Akad. Um. Kraków. — Serkowski i Kraszewski, Badanie stopnia kwasnosci moczu i stosunek kwasnych zwiazków do zasadowych. Z lab. chem.-bact. Dr. Serkowskiego w Warszawie.

gebrauchten Methoden erwies sich die von Naegeli-Sahli[1]), sie übertrifft an Genauigkeit nicht nur alle früheren Methoden — 1) das einfache Titriren mit $^1/_{10}$ n NaOH bis zur neutralen Reaction[1]), 2. die Methode Neumeister-Maly[2]), die Methode Jäger's[3]) —, sondern auch die Friedenthal's[4]), welche auf einer äusserst complicirten Bestimmung der Wasserstoffionen im Harne beruht (normal 0,004 mg H in 1 Liter), also 40 g in 10 Millionen Liter (Höber und Röhrer, Pflüger's Arch., Bd. 86). Naegeli und Sahli bestimmen in 10 ccm Harn die Basenmenge oder die gebundene Säure, mit $^1/_{10}$ n NCl so lange titrirend, bis die rothe Farbe des Alizarinroths in eine gelbe umgewandelt ist. In anderen 10 ccm Harn die Säuren (die freien Säureionen saurer Salze) mit $^1/_{10}$ n NaOH titrirend, bis eine durch das früher hinzugefügte Phenolphthalein hervorgerufene rosige Färbung bemerkbar wird. Nach der Addirung beider Werthe erhalten wir die ganze Acidität des untersuchten Harnes, die die Summe der freien, auf den Lackmus einwirkenden, und der gebundenen Acidität ist.

Bei der Bestimmung der Acidität bediente ich mich der erwähnten Methode von Naegeli-Sahli, der ich der vollständigen Genauigkeit wegen gewisse Modificationen der Moritz-Methode[5]) hinzufügte.

Es war mir dabei daran gelegen, 1. damit die neutralen Ammoniumsalze, die sich in grösseren Mengen in dem viel Ammoniak enthaltenden Harne befinden, keine derartige Wirkung, wie saure Verbindungen, auf Phenolphthalein üben, 2. dass auf dasselbe nicht eben die sauren Carbonate der Alkalien, die sich im Harn während der Verabreichung von Carbonaten

---

1) Naegeli, Zur Aciditätsbestimmung des Urins. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 30. H. 3—5. — Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 1909. S. 739—742.

2) Neumeister-Maly, Zeitschr. f. anal. Chem. 15—147. Diese Methode beruht auf der Entfernung der Phosphate durch $^1/_{10}$ n NaOH und $BaCl_2$, und dem Titriren des mit einigen Tropfen einer Phenolphthaleinlösung gefärbten Titrates mit $^1/_{10}$ n NaOH bis zur Entfärbung. Ursprünglich bestimmte man die Acidität des Harns, indem man zu 50 ccm Harn $^1/_{10}$ n NaOH bis zur neutralen Reaction hinzufügte (1 ccm $^1/_{10}$ n NaOH = 0,0063 g $C_2H_2O_4$ auf 50 ccm.)

3) Jaeger, Arch. f. klin. Med., Bd. 80, H. 5 u. 6, fügt dem Harne $^1/_{10}$ n HCl und $BaCl_2$ zu und titrirt das Filtrat mit $^1/_{10}$ n NaOH. Die Quantität (ccm $^1/_{10}$ n HCl) zeigten an, wieviel nöthig ist, um alle Phosphate in saure umzuwandeln; NaOH (ccm $^1/_{10}$ n) dagegen, welche Basenquantität zur Umformung der Phosphate in basische nothwendig ist.

4) Friedenthal, Bestimmung der Reaction einer Flüssigkeit mittels Indicatoren (Zeitschr. f. Elektrochemie, 1904). Nach Röhrer's Forschungen enthält das Wasser 0,0001 mg H-Ionen in 1 Liter und ebenso viel OH, oder vielmehr H in OH-Ionen; im Harne entfällt auf 0,004 mg Wasserstoffionen durchschnittlich 0,006—0,008 mg pro die weniger als 0,0001 mg OH im Liter, Blut enthält im Liter 0,0001 mg OH und 0,0001 mg H auf 1 Liter. Diese Unterschiede in Ionenconcentration (OH und H) sind nach Friedenthal keineswegs gross. Alle Flüssigkeiten des Organismus, mit Ausnahme des Magensaftes, der ausserordentlich viel Wasserstoff enthält, und des Pankreassaftes, der viel OH-Ionen besitzt, kann man nach Friedenthal für neutral halten.

5) Moritz, Ueber das Titriren der Flüssigkeiten, die ausser der Phosphorsäure Erdalkalien- und Ammoniumsalze enthalten. Arch. f. klin. Med. Bd. 70. H. 5 und 6.



befinden, sondern erst die neutralen Carbonate alkalisch einwirken, 3. um keine erscheinende Zunahme der Acidität in Folge der Ausfällung einer gewissen Menge der Calciumsalze zu erlangen. Die zwei ersten Fälle erreichte ich leicht durch die Verminderung der Dissociation, indem ich dem Harn Stoffe, die ihr leicht anheimfallen, hinzufügte, und zwar NaCl (15 ccm gesättigter Lösung NaCl auf 10 ccm Harn), den dritten durch die Hinzufügung von 4 ccm $^1/_2$ n Natriumoxalat[1]), und zwar zwecks Verdrängung der Calciumsalze und Ersetzung des Calcium durch Natrium in den Phosphaten.

Bei dem Titriren mit Salzsäure und Alizarinroth als Indicatoren versuchte ich ebenfalls den Farbenumschlag des Alizarinrothes durch saure Ammoniumsalze auf diese Weise unmöglich zu machen, dass ich dem Harne zwecks Verringerung der Dissociation ebenfalls eine gesättigte NaCl-Lösung hinzufügte.

Ausser der Bestimmung der Harnacidität nach obiger Methode berechnete ich dessen Reaction mittels Lackmus, bestimmte die ganze Menge von P_2O_5, die sauren Phosphate (im Filtrate nach Hinzufügung von $BaCl_2$ zum Harne, wobei ich zur erhaltenen Ziffer 3 pCt. zwecks Ausgleichens des durch das Aufhalten von 3 pCt. saurer Phosphate in dem durch $BaCl_2$[2]) erhaltenen Niederschlage entstandenen Fehlers hinzufügte), ferner Ammoniak, und in Fällen von Diabetes mellitus procentmässig den Zuckergehalt und qualitativ Aceton und Acetessigsäure.

Der Verlauf meiner Untersuchungen gestaltete sich folgendermaassen:

Ich verabreichte die Alkalien in Pulverform, und zwar zu verschiedenen Tageszeiten in Mengen, die auf den folgenden Tabellen ersichtlich sind. Die Untersuchten wurden während der ganzen Dauer jener Experimente auf gleicher Diät gehalten. Den Harn sammelte ich in 3, 6 und 8 Stunden nach der Verabreichung jener Mittel ab und untersuchte ihn sofort.

Ich wählte Metallsalze, deren Oxyde einzig und allein nur basisch sind, demnach also Natrium, Kalium, Lithium, Calcium und Magnesiumsalze; von den Salzen verwendete ich beinahe ausschliesslich Carbonate, und zwar deshalb, um in den Organismus zugleich mit der Base nur eine schwache Säure einzuführen, und so die Wirkung der Basen nicht zu schwächen. Von den Oxyden konnte ich nur Magnesiumoxyd verabreichen, weil alle anderen eine ätzende Wirkung üben. Die übrigen Salze der angeführten Metalle, wie Phosphate und Chloride, verwendete ich nur zum Vergleich zwecks genauer Prüfung der Carbonatwirkung.

Meine Beobachtungen, was die Wirkung der einzelnen verabreichten Basen anbelangt, werde ich nun möglichst genau vorzubringen trachten, den geehrten Leser bitte ich die Tabellen, der Einzelheiten wegen, genau zu beachten.

---

1) Auf dieselbe Weise trachtet neben Moritz auch Folin (Amer. Journ. of Physiol. Vol. 9) den Fehler, der durch die Ausfällung der Calciumsalze beim Titriren mit Aetznatron entsteht, zu beseitigen.

2) Die Bestimmung des Verhältnisses aller Phosphate zu den sauren hielt ich nur für eine Hülfsrechnung; seit der Zeit nämlich, wo festgestellt wurde, dass die Harnacidität nicht allein von der Menge saurer Phosphate abhängt, kann man sich nicht allein an die Methode Freund's (Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1902) und Lieblein's (Zeitschr. f. d. phys. Chem., Bd. 20, H. 1 u. 2) halten, die den Aciditätsgrad allein aus der Quantität der sauren Phosphate im Verhältnisse zum ganzen P_2O_5 bestimmen.

Ich beginne mit dem Natriumbicarbonate, weil jenes am häufigsten verwendet wird.

Es enthält 27,5 pCt. Na und reagirt alkalisch. Das Moleculargewicht der Verbindung beträgt 84 ($H = 1$).

Auf nüchternen Magen verabreicht, wird es rasch resorbirt[1]), und vermindert bereits nach 3 Stunden in starkem Grade die Harnacidität. Seine Wirkung nimmt sodann ziemlich rasch ab, in 6 Stunden nach der Verabreichung ist sie bereits geringer, 8 Stunden hernach verliert sie noch mehr an Stärke, und am nächsten Tage verschwindet sie gewöhnlich gänzlich. Die Menge des Harnes wächst ebenso wie die der Phosphate.

Die Totalacidität, d. i. die Summe der auf den Lackmus einwirkenden und der gebundenen Acidität, nimmt in Folge der reichlichen, durch die eingeführte Base ausgeschiedenen Säuren aus dem Organismus zu. Freie Säureionen finden wir in kleineren Mengen, und deshalb braucht man, um eine Rosafärbung des Phenolphthaleins zu erhalten, eine kleinere Quantität von $^1/_{10}$ n NaOH. Die relative Menge der sauren Phosphate nimmt ebenfalls, wie die Tagesmenge, von Ammoniak ab.

Auf dem Höhepunkt der Verdauung verabreicht wirkt das besprochene Mittel gerade so, wie bei der Verabreichung auf nüchternen Magen[2]). Kleine Mengen, nach dem Mittagessen eingenommen, bewirken ebenfalls eine Aciditätsabnabme, jedoch in stärkerem Grade, wie dies beim alleinigen Resorbiren der verabreichten Basen möglich wäre. Die Abnahme der Acidität hat hier eine andere Ursache. $NaHCO_3$ bewirkt nämlich, dass der Magen Salzsäure, und zwar in grösserer Quantität als die durch dieses gebunden werden kann, ausscheidet, und eine Folge dessen ist nun die Harnaciditätabnahme, die nur ein höherer Grad der physiologischen Verdauungsabnahme ist[3]). Dass dem auch thatsächlich so ist, bezeugt

---

1) Jaworski, Versuche über die relative Resorption der Mittelsalze im menschlichen Magen. (Zeitschr. f. Biol., 1884, Bd. 19.) Aus Versuchen des Verfassers ersieht man, dass $NaHCO_3$ zu den am schnellsten im Magen resorbirten Mineralsalzen gehört. Während nach J. die angegebene Verbindung, was die Schnelligkeit der Resorption im Magen anbelangt, an 2. Stelle steht, kann man NaH_2PO_4 erst an der 5., und NaCl an der 8. Stelle nennen.

2) Ralfe, Beneke und Parkes (The Lancet, 1878, II, 19; Centralbl. f. med. Wissensch., 1879, S. 391) nahmen nach der Verabreichung von $NaHCO_3$ auf nüchternen Magen eine Zunahme der Harnacidität, nach dem Mittagessen dagegen eine Abnahme derselben wahr. Ich allein konnte niemals nach Verabreichung von Natriumbicarbonat auf nüchternen Magen eine Zunahme, dagegen jedoch immer eine Abnahme der Acidität beobachten.

3) Dass kleine Dosen von $NaHCO_3$ den Magen zur Ausscheidung von HCl anregen, bemerkte schon im Jahre 1883 W. Jaworski. 3 Jahre später untersuchte er dies näher. Dieselben Forschungen führte im Jahre 1892 Neshil mit demselben Resultat (Deutsche med. Wochenschr., 1892, No. 49), und im Jahre 1895 Houchard (Journ. des Pratic. 1895, No. 5) ebenso durch. Nur Reichmann (Therap. Monatsh., 1895, No. 3) spricht dem Natriumbicarbonate keine andere Wirkung ausser der alkalisirenden zu. Was den Einfluss der Magenverdauung auf die Harnacidität anbelangt, so bemerkte bereits Bence Jones (Philosophical. Transact., 1879, p. 235) eine Abnahme derselben in 3 Stunden nach dem Frühstück, oder 5—6 Stunden nach dem Mittagessen, und erklärte dies auf diese Weise, dass durch die HCl-Ausscheidung in



die starke Alkalisation des Harnes in Folge von nur geringen Dosen von $NaHCO_3$ bei Personen mit einer sehr empfindlichen Magenschleimhaut (Tab. II), wie auch das Vergleichen von $NaHCO_3$ mit $KHCO_3$ und $LiHCO_3$ in entsprechenden kleinen Mengen gebraucht (Tab. V, 3).

Ihre alkalisirende Wirkung verdanken die Natriumbicarbonate jenem Umstande, dass ihr saurer Theil um vieles schwächer als der basische ist. Wenn man nämlich grosse Mengen von Kochsalz verabreicht, das eine Verbindung von gleich starker Säure und Base ist, trotzdem dass theoretisch 58 g NaCl ebenso viele Basen wie 84 g $NaHCO_3$ enthält, kann man eine derart minimale Aciditätsabnahme[1]) wahrnehmen, dass ein Vergleichen von NaCl mit $NaHCO_3$ äusserst schwierig wird.

Das Binatriumphosphat Na_2HPO_4 übt eine schwächere Wirkung als $NaHCO_3$ aus, dagegen aber eine um vieles grössere als NaCl (Tab. IV, 1, 2). Mit einer kleinen Zugabe von $CaCO_3$ gebraucht, alkalisirt es beinahe ebenso stark wie das Bicarbonat (Tab. IV, 1); über die Ursache jener letzteren Erscheinung werde ich später berichten.

Zuletzt will ich noch bemerken, dass die Harnacidität bei Fieberkranken durch $NaHCO_3$ eine grosse Abnahme erfährt, trotz der Zunahme der Phosphatmenge (bei Beibehaltung des vorigen Verhältnisses gesammter Phosphate zu den sauren Phosphaten). Dies beweist, dass hier eine Acidität gebunden wird, die ihr Entstehen nicht nur den sauren Phosphaten, sondern auch anderen Stoffen verdankt [Tab. IV, 3[2])].

---

den Magen eine Menge Säure verloren geht. Nur Roberts (A practical treatise of urinary and renal diseases, 2nd ed., 1872, p. 48) sieht darin einen Beweis für die Basenresorption aus den eingenommenen Nahrungsmitteln, alle übrigen stimmen vollständig mit Bence Jones überein. Zu diesen gehören Quincke (Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte, 1874; Zeitschr. f. klin. Med., 7. Bd., Suppl.-II.); Stein (Jahresberichte d. Thierchemie, 4. Bd., S. 241, Arch. f. klin. Med., 1876, 17. Bd.); Maly (Liebig's Ann., 73. Bd.; Hermann's Handb. d. Physiol., 2. Th., 1881, 5. Aufl.), Görges (Arch. f. exp. Pathol., Bd. 11); und in der letzten Zeit auch Sticker und Hübner (von der Klinik Riegel's), Zeitschr. f. klin. Med., 12. Bd., die Beweise vorführten, dass bei den Hungernden beinahe keine Schwankungen der Acidität vorkommen. In den Fällen der Gastrosuccorhoea bei Gastrektasie in Folge von Pylorusstenose, in denen eine grosse Menge HCl in den Magen gelangt und nicht resorbirt wird, nahmen Gluzinski und Jaworski (Sitzungsprotokoll d. IV. Congr. d. poln. Naturforscher u. Aerzte v. 20. 6. 1881, Posen) eine starke alkalische Reaction des Harns (ein Beweis für die Abhängigkeit der Acidität von dem ausgeschiedenen HCl) und eine beinahe gänzliche Abwesenheit von Chlor wahr. Ueber eine gleiche Chlorabwesenheit in ähnlichen Fällen berichtet Gluzinski in der Berl. klin. Wochenschr., 1887, No. 52. Hieraus folgt, dass die Abwesenheit von Chlor und die alkalische Harnreaction in einem gewissen Zusammenhange miteinander bleiben.

1) Eine etwas stärkere Wirkung von NaCl bei der Fett-Fleisch- wie bei der gemischten Diät (Tab. IV, 2 β) kann man sich auf diese Weise erklären, dass bei der letzten durch das Kochsalz eine grössere Menge von Kalium ausgeführt wird (Biernacki, Söl kuchenna a przemiana potasu. Tygodnik lekarski. 1910. Nr. 17. — Kochsalz und Kaliumwechsel. Med. Wochenschr. 1910. No. 17).

2) Im Gegensatze zu $NaHCO_3$ verringert bei Fieberkranken $CaCO_3$ die Menge von P_2O_5, indem es hierbei keineswegs eine Abnahme der Harnacidität herbeiführt, als Beweis dessen, dass die hohe Acidität in jenen Fällen von jenen Stoffen abhängt, welche von Erdalkalien schwerer als von Alkalien gebunden werden.



Der Reihe nach werde ich nun die Wirkungen der Kalium- und Lithiumbicarbonate besprechen.

Das erste, dessen Moleculargewicht 100 beträgt, enthält 39 pCt. Kalium und wirkt alkalisch.

10 g $KHCO_3$ neutralisirt eine gleich grosse Säuremenge wie 8,4 g $NaHCO_3$. Verabreicht verursacht es nicht nur eine Ausscheidung der eingeführten Kaliumsalze, sondern auch der Natriumsalze aus dem Organismus. Die Mehrheit der Basen verlässt den Organismus auf dem Wege des Harns. In Folge dessen ist die Alkalisation eine stärkere. Das Kaliumbicarbonat besitzt eine ähnliche Wirkung wie $NaHCO_3$, jedoch in etwas stärkerem Grade. Die Alkalisation hängt hier nicht allein von dem grösseren Procentgehalte an Basen in der Verbindung, sondern auch von der Natur der Basen selbst ab, denn eine einfache Dosis von $KHCO_3$ übertrifft an Stärke sogar eine doppelte von $NaHCO_3$ (Tab. V, 2).

Kleine Mengen, auf nüchternen Magen eingenommen, verringern die Acidität in etwas stärkerem Grade als dies $NaHCO_3$ thut, auf dem Höhepunkte der Verdauung dagegen alkalisiren sie schwächer als $NaHCO_3$, als Beweis dafür, dass sie in geringerem Grade als jene Verbindung die Magenschleimhaut zur Erzeugung von HCl beeinflussen.

Das Lithiumbicarbonat, dessen Moleculargewicht 68 beträgt, enthält 10,3 pCt. Lithium (6,8 g ist gleich 10 g $KHCO_3$ oder 8,4 g $NaHCO_3$). Wirkt äusserst stark, stärker sogar als $KHCO_3$. Kleine Quantitäten, auf nüchternen Magen verabreicht, alkalisiren stärker, nach dem Essen dagegen deutlich schwächer als $KHCO_3$ (schwache Beeinflussung des Magens zur Secretion von HCl).

Die grosse Alkalisationskraft von $LiHCO_3$ (wir wollen nicht von den kleinen am Höhepunkt der Verdauung verabreichten Dosen sprechen) kann dadurch erklärt werden, dass nach der Einführung des oben genannten Salzes in den Organismus nicht nur Lithium, sondern auch Natrium- und Kaliumsalze ausgeschieden werden, wodurch eine grosse Menge von Basen in den Harn gelangt.

Besprechend die Wirkung der Calcium- und Magnesiumverbindungen werde ich zuerst über das Magnesiumoxyd mich äussern, und zwar deshalb, weil seine Wirkung für die ganze Gruppe äusserst charakteristisch ist.

MgO ist ein in Wasser unlösliches Pulver, dessen Moleculargewicht 40 beträgt; Magnesium enthält es 60 pCt., 2 g binden ebenso viel Säure wie 8,4 g $NaHCO_3$. Durch den leeren Magen geht es unberührt, in den Gedärmen verwandelt es sich unter der Wirkung des Natriumcarbonats in Magnesiumcarbonat. In den niedriger gelegenen Theilen des Verdauungsapparates, in denen bereits eine stärkere Fermentation mit der Erzeugung von Säuren[1]) vor sich geht, bindet es diese Säuren, verhindert ihre Resorption ins Blut (Magnesiumcarbonat wird schwer resorbirt), und macht auf diese Weise die nöthige Anzahl von Basen frei. Ein Theil der ent-

1) Schwache Wasserlösungen der Fettsäuren entwickeln sich bei der Berührung mit Magnesium- oder Calciumcarbonaten bei der Temperatur von mehr als 20 ° C, CO_2-Lösungen der Mineralsäuren thun dies bereits bei bedeutend niedrigerer Temperatur.



standenen Verbindungen wird dennoch, obwohl mit Schwierigkeiten resorbirt, hierauf in Magnesiumphosphat umgewandelt, welch letzterer nur in geringer Menge mit dem Harn ausgeschieden wird, meistens aber in den Darm zurückkehrt und als $Mg(NH_4)PO_4$ (durch die Berührung mit NH_3 entstanden) zusammen mit dem Koth ausgeschieden wird.

Nur ein geringer Theil der Phosphate wird durch den Harn ausgeschieden. In Folge dessen entfällt auf sie eine grössere Anzahl Basen, die Menge der sauren Phosphate wird dadurch geringer, und in der Folge nimmt die Harnacidität ab, aber nicht nur die freie auf den Lackmus einwirkende, sondern auch die Totalacidität, deren Abnahme wir in Folge der Ausscheidung kleinerer Mengen Phosphate wahrnehmen.

Ammoniak wird in kleineren Mengen ausgeschieden; diese Abnahme ist jedoch niemals so stark wie nach der Verabreichung von Alkalisalzen.

Da für die Wirkung von MgO die Anwesenheit von Säuren im Darm nothwendig ist, und da dies erst in den niedriger gelegenen Theilen desselben stattfindet, in denen bereits eine starke Fermentation vor sich geht, so erscheint demzufolge auch die Alkalisation des Harnes, und die gleichzeitige Abnahme der P_2O_5-Menge, bedeutend später und zwar mehr weniger in 8 Stunden; in der Frühe des nächsten Tages nach der Verabreichung ist sie am stärksten. Die Stärke der Alkalisation lässt sich keineswegs mit der grossen alkalischen Kraft der Alkalisalze vergleichen, da ja nur eine verhältnissmässig kleine Menge der eingeführten Substanz in die Blutbahn[1]) gelangt.

Reicht man MgO am Höhepunkt der Verdauung, so bindet es HCl, wodurch dem Organismus eine grosse Menge Säure entzogen wird; ein Theil des entstandenen $MgCl_2$ wird resorbirt, worauf er dasselbe Schicksal wie die oben erwähnten Magnesiumsalze erfährt; der übrige Theil wird im Darm in Carbonat umgewandelt, und beginnt nun seine normale Wirkung. Da MgO schon im Magen eine bedeutende Säurenmenge trifft, mit der er gebunden wird, tritt dabei die Harnalkalisation bedeutend schneller, wie bei der Verabreichung auf nüchternen Magen, hervor. Dieselbe beginnt bereits in ungefähr 3 Stunden, nach 6 Stunden erreicht sie das Maximum ihrer Wirkung, und macht hierauf der gewöhnlichen Aciditätsabnahme, die nach 8 Stunden beginnt, Platz. Die ganze Wirkung dauert nun in Folge dessen bedeutend länger, als bei der Verabreichung auf nüchternen Magen.

Kleine Quantitäten von MgO beeinflussen keineswegs den Magen zur Secretion, sie binden nur die Salzsäure, wodurch die bei der Verdauung wahrnehmbare Abnahme der Acidität begrenzt wird.

Das Magnesiumcarbonat $MgCO_3$, Moleculargewicht 84, dessen 4,2 g gleich 2 g MgO bezw. 8,4 g $NaHCO_3$ entsprechen, alkalisirt, auf nüchternen Magen verabreicht, ebenso wie MgO, am Höhepunkt der Verdauung dagegen verabreicht, schwächer als dieses, und zwar in Folge der Ausscheidung der CO_2 (bei der Berührung mit HCl), die die Magenschleimhaut zur Erzeugung von HCl anregt. Kleine Dosen, nach dem Mittagessen eingenommen, üben keine Wirkung auf die Harnreaction aus.

1) Bei den Pflanzenfressern, die einen längeren Verdauungsapparat als die Fleischfresser und Menschen besitzen, ist die Resorption von Ca und Mg viel stärker als bei den letzteren. (Buchheim und Körber.)



Das Calciumcarbonat $CaCO_3$, Moleculargewicht 100 (5 g entspricht 2 g MgO) verhält sich ebenso wie $MgCO_3$. Die Oxalsäure (0,3 g pro die) vergrössert keineswegs seine Alkalisationskraft, was man hoffen könnte, falls man den positiven Einfluss dieser Säure in den Fällen der Calcaliurie[1]) berücksichtigt.

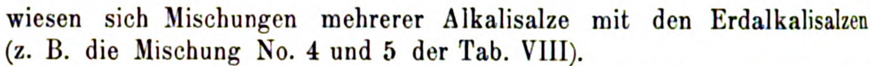
Dass die Wirkung der Calciumsalze auch auf der geringeren Ausscheidung von H_3PO_4 durch den Harn[2]) beruht, überzeugte ich mich, indem die von mir verabreichten gleich grossen Dosen von $Ca_3(PO_4)_2$ (Tab. VI, 3) um Vieles schwächer als $CaCO_3$ wirkten, wie es scheint, durch die gleichzeitige Neutralisirung dieser entfernenden Ca-Wirkung durch die eingeführte Phosphorsäure. Andererseits übt das zu Na_2HPO_4 hinzugefügte $NaHCO_3$ eine ähnliche Wirkung wie $NaHCO_3$, indem es verhindert, dass die ganze Menge der gebrauchten Phosphorsäure in den Harn gelangt (Tab. IV, 1).

Ausser den einzelnen Basen verabreichte ich auch verschiedene Mischungen derselben. Im Allgemeinen kann ich behaupten, dass die Combination der Alkalisalze (Na, K und Li) zwar energischer, als jede derselben einzeln, wirken; ihre Alkalisationskraft wächst jedoch anschaulich, sobald man ihnen Ca-, Mg-Salze oder deren Combinationen hinzufügt, die keineswegs höher als die einzelnen Basen stehen, nur müssen sie in entsprechend grossen Dosen verabreicht werden (Tab. VII, 1, 2, 3). Die Titrirung der Phosphate erklärt diese Erscheinung durch die Abnahme ihrer Menge, wodurch die verabreichten Alkalien leichter die zurückgebliebene Phosphorsäure sättigen können. Ferner muss ich bemerken, dass die Wirkung von Ca und Mg spät hervortritt, und zwar dann, sobald die Alkalien auf die Harnacidität zu wirken aufgehört haben; die Folge ist dann eine bedeutende Verlängerung der Wirkung. Als die besten er-

1) Tritschler (Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 44) räth in Fällen der Calcaliurie, die die Ursache einer der Arten der aseptischen Phosphaturie und eine Folge der vergrösserten Calciotropie der Nieren ist, die Verabreichung von 0,3 g $C_2H_2O_4$ pro die in gesättigter $NaHCO_3$-Lösung. Die Oxalsäure bewirkt hier eine Verringerung der Nierenacidität für Calcium, wodurch ein Theil von Ca den Organismus durch den Darm verlässt. In Folge dessen, dass sich Calcium im Organismus hauptsächlich mit der Phosphorsäure bindet, kann man hier eine Vergrösserung der Ausfuhr von P_2O_5 im Koth erhoffen, und in der Folge eine Harnaciditätsabnahme. Dass in den Fällen der Phosphaturie die Oxalsäure eine vortreffliche Wirkung übt, ersieht man aus den Ziffern, die G. Klemperer in seiner unter dem Titel: Ueber Phosphaturie, Beitrag zur Prophylaxe der Nierensteine (Die Therapie d. Gegenw., 1908, Bd. 1) herausgegebenen Arbeit anführt; bei anderen Leuten ruft jedoch die $C_2H_2O_4$-Verabreichung Wirkungen hervor, die Grotowin in seiner Arbeit: Ueber die Behandlung der Nierensteinkrankheit (Petersb. med. Wochenschr., 1891, No. 48) angiebt, eine Folge dessen ist eine Schwächung der Wirkungsstärke der Erdalkalien, was ich bei meinen Beobachtungen stets bestätigen konnte (Tab. VI, 3).

2) Voit und Forster bewiesen, dass von den 60—70 pCt. der im Darm resorbirten Calciumsalze nur eine geringe Menge im Organismus verbleibt, der übrige Theil scheidet sich durch die Dickdarmschleimhaut aus, und nur 5—10 pCt. gelangen in den Harn. In Folge dessen, dass sich Ca hauptsächlich mit H_3PO_4 verbindet, scheidet es eine grosse Menge dieser Säure durch den Darm aus, und gestattet ihr eben dadurch nicht, in solchen Mengen in den Harn zu gelangen, in welchen sie sich ausscheiden würde, wenn man nicht Calciumsalze verabreichen wurde.




wiesen sich Mischungen mehrerer Alkalisalze mit den Erdalkalisalzen (z. B. die Mischung No. 4 und 5 der Tab. VIII).

Alle jene oben besprochenen Basen verabreichte ich — wie aus den Tabellen ersichtlich — in verschiedenen Fällen, und ich kann behaupten, dass, wiewohl ihre Wirkung qualitativ immer dieselbe blieb, ihre Wirkungsstärke hauptsächlich von der im Organismus enthaltenen Säurenmenge abhängig war, wiewohl auch andere Factoren, wie z. B. eine starke Harnverdünnung (Tab. III, 2), oder auch gewisse individuelle Eigenschaften des Organismus [Tab. VIII (die Wirkung der Mischung No. 4 in Fällen der R. W.)] nicht ohne Bedeutung waren.

Was den Zuckergehalt anbelangt, so war seine Menge keineswegs von den von mir verabreichten Alkalien abhängig. Aceton und Acetessigsäure schieden sich gewöhnlich sofort nach der Verabreichung reichlicher aus (die Periode der Ausscheidung aus dem Organismus), um nicht lange darauf, in den von mir beobachteten Fällen, gänzlich zu verschwinden (Tab. VII, 1; Tab. VIII, Experimente mit der Mischung Nr. 4 im Falle von M. R.).

Auf Grund meiner Untersuchungen gelangte ich zu folgenden Schlüssen:

1. Alkalisalze wirken rasch, kräftig aber vorübergehend. Dies hängt wenig davon ab, ob sie am Höhepunkt der Verdauung oder auf nüchternen Magen gereicht wurden, kleine Dosen ausgenommen.
2. Lithium- und Kaliumsalze übertreffen an Wirkungsstärke die Natriumsalze.
3. Geringe Dosen von Natriumbicarbonat, während der Verdauung verabreicht, vergrössern die Ausscheidung von HCl, in geringerem Grade thun dies entsprechende Gaben von $KHCO_3$, in noch geringerem $LiHCO_3$.
4. Erdalkalisalze alkalisiren schwach, langsam, jedoch andauernd, auf dem Höhepunkt der Verdauung verabreicht, gewinnen sie an Kraft und andauernder Wirkung.
5. Sowohl Alkalien als auch Erdalkalien wirken am stärksten in Gestalt von Oxyden oder Bicarbonaten, bei weitem schwächer in Gestalt von Phosphaten oder Chloriden.
6. Die tägliche Ammoniakmenge vermindert sich erheblicher nach dem Gebrauch von Alkaliensalzen als nach dem der Erdalkalisalze.
7. Mischungen von Erdalkali- und Alkalisalzen rufen eine starke und andauernde Alkalisation hervor, am stärksten bewirken dies Mischungen von Carbonaten.
8. Die Wirkung der einzelnen Basen ist qualitativ in allen Fällen dieselbe, quantitativ hängt sie hauptsächlich von der im Organismus enthaltenen Säurenmenge ab, obwohl auch andere Factoren nicht ohne Bedeutung bleiben.
9. Auf die Zuckermenge (in Fällen von Diabetes mellitus) haben jene Basen keinen deutlichen Einfluss.

Zum Schlusse fühle ich mich verpflichtet, meinem hochverehrten Chef Herrn Professor Dr. A. Gluzinski meinen aufrichtigen Dank für seine Aneiferungen und werthen Winke bei dieser Arbeit auszudrücken.

Tabelle I. Die Wirkung des Natriumbicarbonats beim normalen Menschen.
S. S., gesund.

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus		Basen*) in ccm $^1/_{10}$ n HCl, die zur Neutralisirung gebraucht wurd. (auf 100 ccm)	Acidität in ccm $^1/_{10}$ n NaOH, die z. Neutralisirung gebraucht wurd. (auf 100 ccm)	Totale Acidität in ccm $^1/_{10}$ n HCl und $^1/_{10}$ n NaOH (auf 100 ccm)	Gesammte P_2O_5-Menge, berechnet auf die Harn-Tagesmenge	P_2O_5-saure Phosphate, berechnet auf die Harn-Tagesmenge	Ammoniak pro die
1345	1020	Früh	sauer	12	28	40	1,5860	0,9604	0,71836
	1018	Vormittags	schwach sauer	11	19	30	1,2040	0,6055	
	1021	3 Std. nach d. Mittagessen	sauer	14	20	34	1,3840	0,5604	
	1022	6 „ „ „ „	amphoter	17	16	33	1,3204	0,4604	
	1019	Abends	sauer	14	11	35	1,4160	0,8204	
						im Mittel	1,41952	0,8604	
3 Stunden vor der Abgabe der vormittäglichen Harnportion (Menge) verabreichte man 8,4 g $NaHCO_3$.									
1510	1021	Früh	sauer	11	31	42	1,5784	0,5864	0,6569
	1016	Vormittags (nach 3 Std.)	alkalisch	26	19	45			
	1018	3 Std. nach d. Mittagessen	amphoter	19	21	40			
	1020	6 „ „ „ „	„	18	21	39			
	1020	Abends	sauer	13	27	40			
3 Stunden nach dem Mittagessen verabreichte man 8,4 g Natriumbicarbonat.									
1600	1020	Früh	sauer	15	25	40	1,6200	0,5600	0,4993
	1019	Vormittags	„	17	19	36			
	1022	3 Std. nach d. Mittagessen	„	18	22	40			
	1015	6 „ „ „ „	alkalisch	26	19	45			
	1018	Abends	amphoter	21	19	40			
1 Stunde vor dem Mittagessen verabreichte man 0,5 g Natriumbicarbonat.									
1560	1020	Früh	sauer	10	28	38	1,5775	0,7128	0,4890
	1018	Vormittags	schwach sauer	11	20	31			
	1017	3 Std. nach d. Mittagessen	„ „	14	21	35			
	1019	6 „ „ „ „	amphoter	17	18	35			
	1020	Abends	sauer	14	21	35			
3 Stunden nach dem Mittagessen verabreichte man 0,5 g Natriumbicarbonat.									
1590	1021	Früh	sauer	10	29	39	1,6102	0,6604	0,4805
	1020	Vormittags	schwach sauer	18	20	38			
	1022	3 Std. nach d. Mittagessen	sauer	18	22	40			
	1018	6 „ „ „ „	schwach alkal.	23	21	44			
	1021	Abends	schwach sauer	21	24	45			

*) Mit Naegeli's „Säurecapacität“ identisch.

Tabelle II. Die Wirkung des Natrium bicarbonicum bei einem Menschen mit Hyperaciditas digestiva.
M. T., Hyperaciditas digestiva.

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus		Basen*) in ccm $^1/_{10}$ n HCl, die zur Neutralisirung gebraucht wurd. (auf 100 ccm)	Acidität in ccm $^1/_{10}$ n NaOH, die z. Neutralisirung gebraucht wurd. (auf 100 ccm)	Totale Acidität in ccm $^1/_{10}$ n HCl und $^1/_{10}$ n NaOH (auf 100 ccm)	Gesammte P_2O_5-Menge, berechnet auf die Harn-Tagesmenge	P_2O_5-saure Phosphate, berechnet auf die Harn-Tagesmenge	Ammoniak pro die
1500	1022	Vor dem Mittagessen .	sauer	15	31	46	1,9044	1,23964	0,7466
		1 Std. nach d. Mittagessen	amphoter	24	23	47	1,9784	0,67640	
		3 „ „ „ „	schwach alkal.	28	19	47	2,1964	0,69664	
		6 „ „ „ „	schwach sauer	23	28	51	2,2878	0,93746	
$^1/_2$ Stunde vor dem Mittagessen wurden 21 g $NaHCO_3$ verabreicht.									
1720	1018	1 Std. nach d. Mittagessen	alkalisch	38	11	49	2,2004	0,61844	0,6300
		3 „ „ „ „	„	43	10	53	2,5040	0,56040	
		6 „ „ „ „	amphoter	24	26	50	2,2384	0,77876	
1520	1021	Morgen-Harn	sauer	16	32	48	1,99782	1,17664	0,5283
1 Stunde nach dem Mittagessen wurden 21 g $NaHCO_3$ verabreicht.									
1690	1018	Vor dem Mittagessen .	sauer	15	33	48	2,09760	0,90000	0,51737
		1 Std. nach d. Mittagessen	„	20	29	49	2,18002	0,84000	
		3 „ „ „ „	schwach alkal.	45	7	52	2,23760	0,39800	
		6 „ „ „ „	alkalisch	37	12	49	2,24000	0,52000	
1300	1021	Morgen-Harn	sauer	16	37	53	2,30000	1,71600	0,55032
$^1/_2$ Stunde vor dem Mittagessen wurden 0,5 g $NaHCO_3$ verabreicht.									
1600	1016	Vor dem Mittagessen .	sauer	15	25	40	2,09720	—	0,6800
		1 Std. nach d. Mittagessen	alkalisch	25	17	42			
		3 „ „ „ „	„	27	15	42			
		6 „ „ „ „	amphoter	22	23	45			
		8 „ „ „ „	stark sauer	12	35	47			
1490	1021	Morgen-Harn	„ „	16	29	45	1,98264	—	0,6623
1 Stunde nach dem Mittagessen wurden 0,5 g Natrium bicarbonicum verabreicht.									
1580	1017	Vor dem Mittagessen .	sauer	14	35	49	2,18640	—	0,6835
		1 Std. nach d. Mittagessen	amphoter	26	24	50			
		3 „ „ „ „	alkalisch	44	9	53			
		6 „ „ „ „	amphoter	27	28	55			
		8 „ „ „ „	stark sauer	12	39	51			
1450	1027	Morgen-Harn	sauer	15	35	50	2,11584	—	0,6802

*) Mit Naegeli's „Säurecapacität“ identisch.

Tabelle III. **Die Wirkung des Natrium bicarbonicum.**

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus	Basen in ccm $^1/_{10}$ n HCl, die zur Neutralisirung gebraucht wurd. (auf 100 ccm)	Acidität i. ccm $^1/_{10}$ n NaOH, die zur Neutralisirung gebraucht wurd. (auf 100 ccm)	Totale Acidität in ccm $^1/_{10}$ n HCl u. $^1/_{10}$ n NaOH (auf 100 ccm)	Gesammte P_2O_5-Menge, berechnet auf die Harn-Tagesmenge	P_2O_5-saure Phosphate, berechnet auf die Harn-Tagesmenge	Zuckergehalt in pCt.	Aceton	Acetessigsäure	NH_3 pro die
		M. R., Diabetes mellitus.		1. Beim Diabetiker.							
1865	1021	stark sauer	15	30	45	1,784800 i. d. Frühport. 1,75892	1,224800 i. d. Frühport. 1,18246	1,1	++	+	1,5020
				Es wurden auf nüchternem Magen 8,4 g $NaHCO_3$ verabreicht.							
2150	1021	in 3 Std. amphoter	24	26	50	1,99660 i. d. Frühurin, abgegeben nach 3 Std.	0,72248	1,4	++	+	1,35040
		„ 6 „ schwach alkal.	25	27	52	2,10240	0,77952				
		„ 8 „ sauer	21	27	48	2,15840	0,81676				
1820	1026	stark sauer	15,2	29,8	45	1,76640 i. d. Frühport. 1,7984	1,15464 i. d. Frühport. 1,19764	1,2	++	+	1,41980
				Es wurden auf nüchternem Magen 16,8 g $NaHCO_3$ verabreicht.							
2152	1026	in 3 Std. amphoter	28	27	55	2,1946 i. d. Frühport., abgegeben nach 3 Std.	0,76040	2,1	++	+	1,29920
		„ 6 „ „	28,5	27,5	56	2,1604	0,76912				
		„ 8 „ schwach sauer	25	28	53	2,1440	0,79876				
		M. S., Diabetes insipidus.		2. In Fällen von Diabetes insipidus.							
6400	1004	amphoter	11	9	20	1,8408	0,53728	—	—	—	1,920
				Es wurden 5 g $NaHCO_3$ auf nüchternem Magen verabreicht.							
7800	1002	in 3 Std. stark alkalisch	22,5	0,5	23	2,04080	0,36800	—	—	—	1,396
		„ 6 „ alkalisch	25	1	25	2,12960	0,48080				
6300	1002	amphoter	10	11	21	1,88128	0,72320				1,412

Tabelle IV. **1. Die Vergleichung der Wirkung von $NaHCO_3$, Na_2HPO_4 und NaCl beim normalen Menschen.** (Siehe Tabelle I.)

S. S., gesund.

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus		Basen ccm	Acidität ccm	Total-acidität ccm	Gesammte P_2O_5-Menge	P_2O_5-saure Phosphate	Zuckergehalt pCt.	Aceton und Acetessigsäure	Ammoniak	Körper-temperatur Grad C
		3 Stunden nach dem Mittagessen wurden 8,4 g $NaHCO_3$ verabreicht.										
1600	1013	Früh	sauer	15	25	40	1,62000	0,5600	—	—	0,4993	—
		Vormittags	„	17	19	36						
		3 Std. nach d. Mittagessen	„	18	22	40						
		6 „ „ „ „	alkalisch	26	19	45						
		Abends	amphoter	21	19	40						
		3 Stunden nach dem Mittagessen wurden 8,4 g Na_2HPO_4 verabreicht.										
1610	1015	Früh	schwach sauer	19	21	40	1,71784	0,6004	—	—	0,5203	—
		Vormittags	sauer	16	19	35						
		3 Std. nach d. Mittagessen	„	19	20	39						
		6 „ „ „ „	schwach alkalisch	25	20	45						
		Abends	amphoter	23	23	46						
		3 Stunden nach dem Mittagessen wurden 8,4 g Na_2HPO_4 + 1 g $CaCO_3$ verabreicht.										
1600	1012	Früh	sauer	21	27	48	1,45960	0,6136	—	—	0,4929	—
		Vormittags	„	20	25	45						
		3 Std. nach d. Mittagessen	„	20	18	48						
		6 „ „ „ „	alkalisch	23	16	39						
		Abends	amphoter	17	18	35						
		Es wurden in 24 Stunden 5mal 10 g NaCl verabreicht.										
1580	1020	Früh	sauer	12	28	40	1,49752	0,6204	—	—	0,5010	—
		Vormittags	schwach sauer	12	19	31						
		3 Std. nach d. Mittagessen	sauer	15	20	35						
		6 „ „ „ „	amphoter	19	16	35						
		Abends	sauer	16	20	36						

Tabelle IV (Fortsetzung). **2. Die Vergleichung der Wirkung von $NaHCO_3$, Na_2HPO_4 und NaCl beim Diabetiker.**

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus	Basen ccm	Acidität ccm	Total-acidität ccm	Gesammte P_2O_5-Menge	P_2O_5-saure Phosphate	Zuckergehalt pCt.	Aceton und Acetessigsäure	Ammoniak	Körper-temperatur Grad C
A. J., Diabetes mellitus. a) $NaHCO_3$ und Na_2HPO_4 in einer Dosis von 10 g verabreicht.											
1020	1034	— stark sauer	10	60	70	2,63752	—	4,2	+	0,89932	—
1080	1027	3 Std. nach d. Verabr. von 10 g $NaHCO_3$ sauer	32	40	72						
		6 „ „ „ „ . . . . . sauer	28	42	70	2,70024	—	1,2	+	0,88900	—
		8 „ „ „ „ . . . . . stark sauer	11	54	65						
1050	1020	Vormittags . . . . „ „	11	58	69	2,66068	—	0,3	+	0,88020	—
		Abends . . . . „ „	13	56	69						
1150	1013	3 Std. nach d. Verabr. v. 10 g Na_2HPO_4 st. sauer	9	66	75						
		6 „ „ „ „ . . . . . stark sauer	9	67	76	2,99728	—	0	+	0,88340	—
		8 „ „ „ „ . . . . . „ „	12	66	78						
1060	1015	Vormittags . . . . „ „	9	63	72	2,880472	—	0	+	0,87834	—
		Abends . . . . „ „	7	62	69						
M. S., Diabetes mellitus. b) $NaHCO_3$ und NaCl bei der gemischten und der Fleischfett-Diät.											
α) Fleischfett-Diät.											
2000	1023	— stark sauer	15	45	60	2,39774	1,72004	2,4	+	2,42310	—
2500	1021	8,4 g $NaHCO_3$ verabreicht . . sauer	21	39	60	2,44000	1,55980	2,1	+	1,90200	—
2050	1023	— stark sauer	18	42	60	2,38000	1,61644	2,5	+	1,94230	—
2060	1022	— „ „	14	45	59	2,41760	1,76449	2,5	+	1,89230	—
2200	1019	30 g NaCl verabreicht . . . „ „	18	42	60	2,44000	1,76000	2,4	+	1,88702	—
β) Gemischte Diät.											
2600	1032	— sauer	3	35	38	1,57840	0,77784	6	+	1,0120	—
2810	1028	30 g NaCl verabreicht . . . „	5	34	39	1,60000	0,78040	6	+	0,9932	—
2900	1028	8,4 g $NaHCO_3$ verabreicht . . amphoter	20	19	39	1,63764	0,55784	6,2	Aceton + Acetessigs. in Spuren	0,9802	—
L. S., Tuberculosis pulmonum. **3. Der Einfluss des $NaHCO_3$ auf die Harnacidität beim Fiebernden.**											
860	1028	— stark sauer	25	60	85	2,41760	1,76040	—	—	1,2020	39,2
696	1029	Früh . . . . sauer	28	43	71	2,29752	1,35880	—	—	0,9012	37,2
		3 Std. nach d. Verabr. v. 10 g $NaHCO_3$ sauer	20	40	60	2,35840	1,43464	—	—	0,8502	38,9
1000	1025	— sauer	26	44	70	2,49600	1,79840	—	—	0,9012	37,3

Tabelle V. **Die Vergleichung der Wirkung von $NaHCO_3$, $KHCO_3$ und $LiHCO_3$.**

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus		Basen ccm	Acidität ccm	Total-acidität ccm	Gesammte P_2O_5-Menge	P_2O_5-saure Phosphate	Zucker-gehalt pCt.	Aceton und Acetessigsäur.	Ammoniak
S. S., gesund (s. Tab. I).		1. Die Vergleichung der Wirkungen von $NaHCO_3$ und $KHCO_3$.									
1510	1015	Früh	sauer	11	31	42			—	—	
3 Std. vor d. Abgeben		Vormittags	alkalisch	26	10	45					
d. vormittägig. Harn-		3 Std. nach d. Mittagessen	amphoter	19	21	40	1,5784	0,5864			0,6569
portion wurden 8 g		6 „ „ „ „	„	18	21	39					
$NaHCO_3$ verabreicht.		Abends	sauer	13	27	40					
1520	1013	Früh	sauer	11	28	39			—	—	
3 Std. vor d. Abgeben		Vormittags	alkalisch	31	15	46					
d. vormittägig. Harn-		3 Std. nach d. Mittagessen	schwach alkal.	22	19	41	1,5805	0,5136			0,6202
portion wurden 10 g		6 „ „ „ „	„ „	20	18	38					
$KHCO_3$ verabreicht.		Abends	„ „	16	22	38					
1600	1018	Früh	sauer	15	25	40			—	—	
3 Std. nach d. Mittag-		Vormittags	„	17	19	36					
essen wurden 8,4 g		3 Std. nach d. Mittagessen	„	18	22	40	1,6200	0,5600			0,4993
$NaHCO_3$ gegeben.		6 „ „ „ „	alkalisch	26	19	45					
		Abends	amphoter	21	19	40					
1625	1016	Früh	sauer	10	29	39			—	—	
3 Std. nach d. Mittag-		Vormittags	„	9	23	32					
essen wurden 10 g		3 Std. nach d. Mittagessen	„	14	20	34	1,60476	0,5000			0,6000
$KHCO_3$ gegeben.		6 „ „ „ „	alkalisch	28	12	40					
		Abends	amphoter	21	18	39					
M. R., Diabetes mellitus.		2. Die Vergleichung der Wirkungen von $NaHCO_3$ und $KHCO_3$									
1820	1026	—	stark sauer	16	29,8	45,8	1,7760	1,1576	1,2	+	1,4180
2152	1026	Nach 3 Stunden	amphoter	28	27	55	2,1984	0,7656			
Verabreicht 16,8 g		„ 6 „	„	29	27,5	56,5	2,1600	0,7700	2,1	+	1,2960
$NaHCO_3$.		„ 8 „	schwach sauer	25	28	53	2,1400	0,8000			
1630	1028	—	sauer	22	28	50	2,0160	1,0912	1,6	+	1,3903
1715	1025	Nach 3 Stunden	schwach alkal.	31	25	56	2,1600	0,5996			
Verabreicht 10 g		„ 6 „	amphoter	29	27,5	56,5	2,1800	0,7600	0,9	+	1,3130
$KHCO_3$.		„ 8 „	„	26	25	51	2,0400	0,7000			
		Nachmittags	sauer	21	25	46	1,7800	0,7136	2,1	+	1,4560
1515	1021	Abends	„	19	26	45	1,7810	0,7596			

Tabelle V (Fortsetzung).

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus		Basen ccm	Acidität ccm	Total-acidität ccm	Gesammte P_2O_5-Menge	P_2O_5-saure Phosphate	Zucker-gehalt pCt.	Aceton und Acetessigsäur.	Ammoniak
3. Die Wirkung kleiner am Höhepunkte der Verdauung verabreichter Dosen der Na-, K-, Li-Salze.											
M. T., Hyperaciditas digestiva (s. Tabelle II).											
1580	1017	Vor dem Mittagessen . .	sauer	14	35	49			—	—	
1 Stunde nach dem		1 Std. nach d. Mittagessen	amphoter	26	24	50					
Mittagessen wurde		3 „ „ „ „	alkalisch	44	9	53	2,1864	—			0,6835
$NaHCO_3$ verabreicht.		6 „ „ „ „	amphoter	27	28	55					
		8 „ „ „ „	stark sauer	12	39	51					
1590	1016	Vor dem Mittagessen . .	sauer	15	35	50			—	—	
1 Stunde nach dem		1 Std. nach d. Mittagessen	amphoter	25	25	50					
Mittagessen wurden		3 „ „ „ „	alkalisch	42	12	54	2,5004	—			0,6480
0,55 g $KHCO_3$ ver-		6 „ „ „ „	amphoter	26	30	56					
abreicht.		8 „ „ „ „	sauer	15	38	63					
1600	1016	Vor dem Mittagessen . .	sauer	13	37	50			—	—	
1 Stunde nach dem		1 Std. nach d. Mittagessen	amphoter	23	26	49					
Mittagessen wurden		3 „ „ „ „	schwach alkal.	34	22	56	2,6400	—			0,6180
0,40 g $LiHCO_3$ ver-		6 „ „ „ „	amphoter	25	33	58					
abreicht.		8 „ „ „ „	sauer	18	38	56					
4. Die Wirkung kleiner auf nüchternen Magen verabreichter Dosen von Na-, K-, Li-Salzen.											
S. S., gesund (s. Tabelle I).											
1400	1020	—	sauer	12	28	40			—	—	
Vor dem Mittagessen		Nach 3 Stunden. . . .	„	18	25	43	1,5860	—			0,6488
wurd. 0,50 g $NaHCO_3$		„ 6 „	„	15	30	45					
verabreicht		„ 8 „	„	9	33	42					
1550	1018	—	sauer	10	35	45	—	—	—	—	—
Es wurden 0,50 g		Nach 3 Stunden. . . .	„	23	22	45					
$KHCO_3$ verabreicht.		„ 6 „	„	17	30	47	1,7620	—			0,6300
		„ 8 „	„	9	35	44					
1590	1018	—	sauer	9	33	42			—	—	
Es wurden 0,40 g		Nach 3 Stunden. . . .	amphoter	26	20	46	1,8200	—			0,6100
$LiHCO_3$ verabreicht.		„ 6 „	schwach sauer	24	26	50					
		„ 8 „	sauer	10	36	46					

Tabelle VI. Die Wirkung der [illegible]

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus	Basen ccm	Acidität ccm	Total-acidität ccm	Gesammte P_2O_5-Menge	P_2O_5-saure Phosphate	Zucker-gehalt pCt.	Aceton u. Acetessigsäure	Ammoniak
M. R., Diabetes mellitus.		1. Die Wirkung grösserer Dosen der Erdalkalisalze.								
		a) Auf nüchternen Magen verabreicht.								
1515	1021	Vormittags . . . . . sauer	21	25	46	1,7784	0,7204	2,1	+	1,4490
		Abends . . . . . . „	19	26	45	1,7800	0,7580			
1600	1025	Nach 3 Stunden . . . „	20	25	45	1,7560	0,7360			
Verabreicht 2 g MgO		„ 6 „ . . . „	20	23	43	1,7780	0,7040	2	+	1,4440
		„ 8 „ . . . amphoter	19	18	37	1,4200	0,4900			
1600	1025	Vormittags . . . . . „	16	14	30	1,2380	0,4000			
		Abends . . . . . . sauer	17	18	35	1,3774	0,5172	2	+	1,4300
1550	1023	Vormittags . . . . . sauer	20	28	48	1,8204	0,7340	2	+	1,4380
		Abends . . . . . . „	18	28	46	1,8020	0,7760			
1580	1025	Nach 3 Stunden . . . „	19	26	45	1,7784	0,7604			
4,2 g $MgCO_3$		„ 6 „ . . . „	18	25	43	1,7800	0,7204	2,2	+	1,4192
		„ 8 „ . . . amphoter	20	18	38	1,4384	0,5172			
1610	1023	Vormittags . . . . . „	16	15	31	1,2260	0,3984			
		Abends . . . . . . sauer	16	19	35	1,3640	0,5204	1,9	+	1,4199
1600	1024	Vormittags . . . . . sauer	20	26	46	1,9872	0,7024	2,1	+	1,3920
		Abends . . . . . . „	21	25	46	1,8024	0,7264			
1610	1022	Nach 3 Stunden . . . „	19	25	44	1,7632	0,7156			
5 g $CaCO_3$		„ 6 „ . . . „	19	22	41	1,7440	0,7040	2,1	+	1,3910
		„ 8 „ . . . amphoter	20	18	38	1,4452	0,4804			
1600	1023	Vormittags . . . . . „	15	15	30	1,2424	0,4156			
		Abends . . . . . . sauer	18	18	36	1,4000	0,5186	2	+	1,3890
		β) Am Höhepunkte der Verdauung verabreicht.								
1600	1025	— sauer	17	18	35	1,3784	0,5180	2	+	1,4278
1860	1021	Nach 3 Stunden . . . amphoter	16	14	30	1,2200	0,3980			
2 g MgO		„ 6 „ . . . schwach sauer	11	17	28	1,1800	0,4764	1,1	+	1,4000
		„ 8 „ . . . „ „	16	19	35	1,3576	0,6398			
1600	1021	Vormittags . . . . . amphoter	14	15	29	1,2000	0,4000	0,5	+	1,3992
		Abends . . . . . . „	11	25	36	1,3700	0,6954			
1500	1026	— sauer	16	20	36	1,3944	0,5240	1,9	+	1,4898
1790	1024	Nach 3 Stunden . . . schwach sauer	12	19	31	1,1976	0,5224			
4,2 g $MgCO_3$		„ 6 „ . . . „ „	10	19	29	1,1820	0,4976	1,5	+	1,4920
		„ 8 „ . . . „ „	15	18	33	1,3372	0,63592			
1650	1025	Vormittags . . . . . amphoter	12	16	28	1,1800	0,39644	2	+	1,4669
		Abends . . . . . . sauer	10	24	34	1,3220	0,6824			
1650	1027	— sauer	15	20	35	1,3844	0,51854	2,6	+	1,4811
1700	1023	Nach 3 Stunden . . . schwach sauer	12	22	32	1,20264	0,5004			
5 g $CaCO_3$		„ 6 „ . . . „ „	11	19	30	1,19844	0,4800	2	+	1,4800
		„ 8 „ . . . „ „	14	18	32	1,30044	0,6176			
1625	1020	Vormittags . . . . . amphoter	15	15	30	1,2044	0,3996	2	+	1,4601
		Abends . . . . . . sauer	9	28	37	1,39556	0,7620			

Tabelle II (Fortsetzung).

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus		Basen ccm	Acidität ccm	Total-acidität ccm	Gesammte P_2O_5-Menge	P_2O_5-saure Phosphate	Zucker-gehalt pCt.	Aceton u. Acetessig-säure	Ammoniak
M. T., Hyperac. digest. (s. Tab. I).		2. Die Wirkung kleiner Dosen der Erdalkalisalze.									
1625	1015	Früh	sauer	16	29	45					
1 Stunde nach dem		1 Std. nach d. Mittagessen	amphoter	24	25	49					
Mittagessen wurden		3 „ „ „ „	„	25	24	49	1,9004	0,7960	—	—	0,7456
0,10 g MgO verabr.		6 „ „ „ „	„	23	23	46					
1560	1016	Vormittags	schwach sauer	19	21	40	1,7784	0,7600	—	—	0,7455
		Abends.	sauer	14	32	46					
1590	1017	Früh	sauer	16	30	46					
1 Stunde nach dem		1 Std. nach d. Mittagessen	amphoter	24	26	50					
Mittagessen wurden		3 „ „ „ „	schwach sauer	27	20	47	1,8396	1,8396	—	—	0,7102
0,20 g $MgCO_3$ verabr.		6 „ „ „ „	„ „	17	25	42					
1550	1019	Vormittags	„ „	19	20	39	1,7840	1,7840	—	—	0,6980
		Abends.	sauer	12	34	46					
1480	1019	Früh	sauer	13	35	48					
1 Stunde nach dem		1 Std. nach d. Mittagessen	amphoter	22	26	48					
Mittagessen wurden		3 „ „ „ „	schwach alkal.	26	20	46	1,9764	0,7336	—	—	0,7202
0,25 g $CaCO_3$ verabr.		6 „ „ „ „	„ sauer	19	24	43					
1460	1019	Vormittags	„ „	18	22	40	1,8404	0,5952	—	—	0,7182
		Abends.	sauer	9	35	44					
3. Die Vergleichung der Wirkung von $CaCO_3$ mit dem von $Ca_3(PO_4)_2$ und $CaCO_3$ bei gleichzeitiger Verabreichung der Oxalsäure. S. S., gesund (s. Tab. II).											
1350	1021	Früh	sauer	11	31	42					
3 Std. vor dem Lassen		Vormittags	schwach sauer	16	21	37					
der vormittägigen		3 Std. nach d. Mittagessen	sauer	12	18	30	1,4364	0,5868	—	—	0,7200
Harnportion wurden		6 „ „ „ „	schwach alkal.	14	14	26					
5 g $CaCO_3$ verabr.		Abends.	amphoter	12	12	25					
1360	1020	Vormittags	„	12	12	22	1,3840	0,5672	—	—	0,7166
		Abends.	sauer	9	9	29					
1380	1020	Früh	sauer	6	35	41					
5 g $CaCO_3$ vor dem		Vormittags	„	11	28	39					
Lassen der vormit-		3 Std. nach d. Mittagessen	„	7	25	32	1,4564	0,8000	—	—	0,7280
tägigen Harnportion.		6 „ „ „ „	„	13	15	28					
0.3 g $C_2H_2O_4$ pro die.		Abends.	„	10	15	25					
1380	1019	Vormittags	„	11	13	24	1,3960	0,7800	—	—	0,7260
		Abends.	„	8	21	29					
1360	1021	Früh	sauer	8	35	43					
3 Std. vor dem Lassen		Vormittags	schwach sauer	9	22	31					
der vormittägigen		3 Std. nach d. Mittagessen	sauer	12	23	35	1,5000	0,7800	—	—	0,7300
Harnportion wurden		6 „ „ „ „	schwach sauer	14	18	32					
5 g $Ca_3(PO_4)_2$ verabr.		Abends.	„ „	13	19	32					
1370	1021	Vormittags	„ „	14	16	30	1,4700	0,8956	—	—	0,7290
		Abends.	sauer	9	24	32					

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus	Basen ccm	Acidität ccm	Total-acidität ccm	Gesammte P_2O_5-Menge	P_2O_5-saure Phosphate	Zuckergehalt pCt.	Aceton u. Acetessigsäure	Ammoniak
		4. Die Wirkung von $Ca_3(PO_4)_2$ mit hinzugefügtem $NaHCO_3$.								
1350	1018	Früh . . . . sauer	9	30	39					
3 Std. vor dem Lassen		Vormittags . . . . . amphoter	19	20	39					
der vorm. Harnport.		3 Std. nach d. Mittagessen sauer	14	22	36	1,5084	0,6364	—	—	0,7360
wurd. 5 g $Ca_3(PO_4)_2$		6 „ „ „ „ amphoter	17	16	33					
+ 1 g $NaHCO_3$ verabr.		Abends. . . . . . . „	18	15	33					
1320	1022	Vormittags . . . . . „	16	15	31	1,5000	0,7840	—	—	0,7350
		Abends. . . . . . . sauer	11	24	35					
L. S., Tuberculosis pulmonum.		**5. Die Wirkung von $CaCO_3$ beim Fieberkranken.**								
1010	1025	— sauer	26	44	70	2,4960	1,7984	Körper-	37,3	0,9012
10 g $CaCO_3$ verabr.		Nach 8 Stunden. . . . stark sauer	23	55	78	1,9144	1,3760	temp.	39,6	
900	1027	Vormittags . . . . . sauer	21	47	68	1,8400	1,1936	° C.	37,2	0,8876
		Tabelle VII. Die Wirkung der Salzmischungen.								
J. K., Diabetes mellitus.		**1. Die Wirkung der Mischungen der Na-, K- und Li-Salze.**								
1800	1026	— stark sauer	17	33	50	1,9988	1,3604	0,5	—	0,750
2000	1022	Nach 3 Stunden . . schwach sauer	24	28	52					
8,4 g $NaHCO_3$ ver-		„ 6 „ . . sauer	22	31	53	2,1972	1,21672	0,4	—	0,728
abreicht.		„ 8 „ . . „	17	34	51					
1790	1026	Vormittags . . . . stark sauer	17	35	52	1,9804	1,3200	0,6	—	0,740
		Abends . . . . . . „ „	15	37	52					
1900	1025	— stark sauer	16	36	52	2,0958	1,4080	0,4	—	0,740
2100	1022	Nach 3 Stunden . . schwach alkalisch	31	24	55					
8,4 g des Gemisches:	8,4 g	„ 6 „ . . amphoter	28	28	56	2,39552	0,9980	0,3	—	0,699
$NaHCO_3$ + 10 g $KHCO_3$	verab.	„ 8 „ . . sauer	21	32	53					
1880	1021	Vormittags . . . . stark sauer	17	35	52	2,2000	1,3820	0,5	—	0,720
		Abends . . . . . . „ „	15	36	51					
1980	1022	— stark sauer	15	38	53	2,1984	1,413984	0,3	—	0,717
2010	1021	Nach 3 Stunden . . amphoter	28	27	55					
10 g $KHCO_3$ verab-		„ 6 „ . . schwach sauer	26	29	55	2,3006	0,7400	0,3	—	0,700
reicht.		„ 8 „ . . sauer	24	30	54					
1900	1021	Vormittags . . . . stark sauer	16	37	53	2,2000	1,39384	0,4	—	0,709
		Abends . . . . . . „ „	15	37	52					
1900	1021	— stark sauer	16	38	54	2,2932	1,41398	0,3	—	0,697
2000	1021	Nach 3 Stunden . . alkalisch	37	18	55					
10 g $KHCO_3$ + 0,68 g		„ 6 „ . . amphoter	28	30	58	2,7000	0,6604	0,3	—	0,6902
$LiHCO_3$ verabreicht.		„ 8 „ . . schwach sauer	27	29	56					
1950	1022	Vormittags . . . . stark sauer	17	35	52	2,2040	1,3840	0,4	—	0,688
		Abends . . . . . . „ „	16	37	53					

Tabelle VII (Fortsetzung).

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus		Basen ccm	Acidität ccm	Total-acidität ccm	Gesammte P_2O_5 Menge	P_2O_5-saure Phosphate	Zucker-gehalt pCt.	Aceton u. Acet-essigsäure	Ammoniak
M. S., Diabetes mellitus.											
2600	1031	—	stark sauer	12	38	50	2,196	1,52	5,8	+	1,3980
2800	1032	Nach 3 Stunden . .	schwach sauer	23	29	52					
8,4 g $NaHCO_3$ verab-		„ 6 „ . .	sauer	20	32	52	2,64	1,0204	6	++	0,9200
reicht.		„ 8 „ . .	stark sauer	13	38	51					
2500	1033	Vormittags	„ „	11	37	48	2,46	1,5840	6,2	0	0,9860
2900	1030	Nach 3 Stunden . .	amphoter	27	26	53					
8,4 g $NaHCO_3$ + 1 g		„ 6 „ . .	schwach sauer	23	31	54	2,50	0,980	5,9	0	0,9
$KHCO_3$.		„ 8 „ . .	sauer	17	33	50					
2480	1033	—	stark sauer	10	39	49	2,196	1,582	5,9	0	0,908
2800	1032	Nach 3 Stunden . .	alkalisch	36	19	55					
8,4 g $NaHCO_3$ +		„ 6 „ . .	amphoter	28	29	57	2,9784	1,0336	6	0	0,848
0,68 g $LiHCO_3$ verab.		„ 8 „ . .	sauer	18	35	53					
2450	1033	—	stark sauer	12	39	51	2,1788	1,5400	5,9	0	0,88
J. K., Diab. mell.		2. Der Einfluss von Erdalkalisalzen auf die Wirkung der Na-, K- und Li-Salze.									
1800	1023	—	stark sauer	15	35	50	1,9932	1,40	0,5	0	0,9876
2200	1021	Nach 3 Stunden . .	alkalisch	36	19	55					
10 g d. Gemisches: 10 $KHCO_3$		„ 6 „ . .	„	35	25	60	2,3932	0,64	0,5	0	0,9192
+ 8,4 $NaHCO_3$ + 6,8 $LiHCO_3$		„ 8 „ . .	amphoter	26	28	54					
verabreicht.											
1900	1023	Vormittags	stark sauer	16	35	51	1,1956	1,4336	0,5	0	0,9500
		Abends	„ „	14	38	52					
1770	1025	—	sauer	20	30	50	1,999	1,2904	0,6	0	0,9406
2300	1022	Nach 3 Stunden . .	alkalisch	37	18	55					
10 g d. Gemisches: 10 $KHCO_3$		„ 6 „ . .	„	36	20	56	1,9796	0,5832	0,5	0	0,8989
+ 8,4 $NaHCO_3$ + 6,8 $LiHCO_3$		„ 8 „ . .	„	29	20	49					
+ 5 $CaCO_3$ verabreicht.											
1800	1024	Vormittags	amphoter	23	22	45	2,10	0,6912	0,5	0	0,8906
		Abends	schwach sauer	21	27	48					
1690	1024	—	sauer	21	30	51	1,9640	1,2404	0,4	0	0,945
2000	1022	Nach 3 Stunden . .	alkalisch	37	16	53					
10 g d. Gemisches: 10 $KHCO_3$		„ 6 „ . .	„	35	18	53	1,920	0,54	0,4	0	0,9187
+ 8,4 $NaHCO_3$ + 6,8 $LiHCO_3$		„ 8 „ . .	„	29	21	50					
+ 2 MgO verabreicht.											
1800	1023	Vormittags	amphoter	22	24	46	1,7932	0,66	0,4	0	0,8976
		Abends	schwach sauer	27	27	47					



Tabelle VII (Fortsetzung).

3. Die Wirkung von Erdalkalisalzen.

J. K., Diabetes mellitus.

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus		Basen ccm	Acidität ccm	Total-acidität ccm	Gesammte P_2O_5 Menge	P_2O_5-saure Phosphate	Zucker-gehalt pCt.	Aceton u. Acetessigsäure	Ammoniak
1700	1023	—	sauer	17	23	40	1,5778	0,79752	0,4		1,012
1800	1023	Nach 3 Stunden . .	„	18	22	40					
5 g $CaCO_3$ verab-		„ 6 „ . .	„	18	20	38	1,504	0,62	0,4	0	0,99
reicht.		„ 8 „ . .	schwach sauer	17	18	35					
1760	1023	Vormittags	amphoter	16	15	31	1,2404	0,4604	0,4		0,987
		Abends	sauer	12	21	33					
1820	1023	—	sauer	17	25	42	1,597	0,78	0,2	0	0,957
1850	1022	Nach 3 Stunden . .	„	19	22	41					
5 g $CaCO_3$ + 2 g		„ 6 „ . .	„	15	20	35	1,30	0,424	0,3	0	0,9502
MgO verabreicht.		„ 8 „ . .	amphoter	16	15	31					
1810	1024	Vormittags	„	15	14	29	1,21744	0,4	0,4	0	0,954
		Abends	sauer	12	20	32					
1690	1026	—	sauer	16	25	41	1,596	0,8004	0,5	0	0,9585
1750	1023	Nach 3 Stunden . .	„	18	23	41					
2 g MgO verabreicht.		„ 6 „ . .	„	18	21	39	1,440	0,6060	0,4	0	0,9502
		„ 8 „ . .	schwach sauer	18	18	36					
1700	1025	Vormittags	amphoter	17	14	31	1,253	0,48048	0,4	0	0,9508
		Abends	sauer	12	22	34					
1710	1023	—	sauer	17	25	42	1,598	0,7964	0,4		0,949
1790	1022	Nach 3 Stunden . .	„	17	24	40					
10 g $CaCO_3$ verab-		„ 6 „ . .	„	14	22	36	1,3120	0,41	0,4	0	0,9403
reicht.		„ 8 „ . .	amphoter	17	15	32					
1740	1021	Vormittags	„	16	14	30	1,232	0,42	0,4		0,9497
		Abends	sauer	11	21	32					
1750	1023	—	sauer	15	30	45	1,7596	0,8912	0,4	0	0,946
1820	1021	Nach 3 Stunden . .	„	19	23	42					
4 g MgO verabreicht.		„ 6 „ . .	„	15	23	38	1,3540	0,46	0,4	0	0,9478
		„ 8 „ . .	amphoter	15	16	31					
1780	1022	Vormittags	„	14	15	29	1,2600	1,394	0,4	0	0,950
		Abends	sauer	10	23	33					
1770	1025	—	sauer	16	32	48	1,9	0,9996	0,4	0	0,98602
1800	1023	Nach 3 Stunden . .	„	15	30	45					
5 g $Ca_3(PO_4)_2$ + 2 g		„ 6 „ . .	„	18	25	43	1,76	0,8716	0,5	0	0,9890
MgO verabreicht.		„ 8 „ . .	schwach sauer	18	22	40					
1700	1025	Vormittags	„ „	19	20	49	1,62	0,8052	0,4	0	0,9800
		Abends	sauer	16	26	42					

Tabelle VIII. Die Wirkung von Mischungen der Alkaliensalze.*)

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus		Basen ccm	Acidität ccm	Total-acidität ccm	Gesammte P_2O_5-Menge	P_2O_5-saure Phosphate	Zuckergehalt pCt.	Aceton u. Acetessigsäure	Ammoniak
J. K., Diabetes mellitus.											
1820	1025	—	stark sauer	18	32	50	1,99384	1,3164	0,4	—	1,4456
2000	1022	Nach 3 Stunden . .	„ alkalisch	42	10	52					
10 g der Mischung I		„ 6 „ . .	alkalisch	35	15	50	1,7800	0,5014	0,4	—	0,980
verabreicht.		„ 8 „ . .	amphoter	22	23	45					
1600	1023	Vormittags	schwach alkalisch	22	19	41	1,7564	0,5784	0,4	—	0,9456
		Abends	„ sauer	21	27	48					
1650	1023	—	stark sauer	18	36	54	2,1132	1,3984	0,4	—	0,96
1950	1021	Nach 3 Stunden . .	alkalisch	40	15	55					
10 g der Mischung II		„ 6 „ . .	amphoter	27	25	52	2,004	0,692	0,3	—	0,8202
verabreicht.		„ 8 „ . .	schwach sauer	24	26	50					
1800	1022	Vormittags	„ „	23	26	49	1,980	0,8396	0,3	—	0,896
		Abends	sauer	22	29	51					
1880	1022	—	sauer	23	29	52	2,04	1,3004	0,3	—	0,949
2000	1020	Nach 3 Stunden . .	stark alkalisch	40	13	53					
10 g der Mischung III		„ 6 „ . .	alkalisch	36	16	52	1,9	0,58	0,4	—	0,9
verabreicht.		„ 8 „ . .	amphoter	24	24	48					
1950	1022	Vormittags	„	23	20	43	1,8364	0,62	0,3	—	0,88
		Abends	schwach sauer	22	26	48					
M. R., Diabetes mellitus.											
1770	1026	—	sauer	7	31	38	1,6004	1,0184	1	+	1,46023
2200	1020	Nach 3 Stunden . .	stark alkalisch	38	1	39					
10 g der Mischung IV		„ 6 „ . .	„ „	32	2	34	1,4930	0,1580	0,8	++	0,7990
verabreicht.		„ 8 „ . .	alkalisch	21	9	30					
2000	1020	Vormittags	„	16	12	28	1,5854	0.30	0,8	Spuren	0,8200
		Abends	amphoter	16	15	31					
1600	1021	—	sauer	12	23	35	1,6160	1,040	1	0	0,8502
R. W., Diabetes mellitus.											
1280	1029	—	stark sauer	16	54	70	2,776	1,66	0,5	+	0,966
1610	1023	Nach 3 Stunden . .	schwach alkalisch	39	30	69					
10 g der Mischung IV		„ 6 „ . .	„ „	34	31	65	2,600	0,7984	0	+	0,908
verabreicht.		„ 8 „ . .	amphoter	31	31	62					
1330	1026	Vormittags	„	28	28	56	2,200	0,8	0,1	+	0,88
		Abends	schwach sauer	31	30	61					
1800	1025	—	sauer	20	45	65	3,5804	1,04	0,1	+	0,85

*) Die Zusammensetzung der Mischungen siehe nächste Seite.

Tabelle VIII (Fortsetzung).

Harnmenge in ccm pro die	Spec. Gewicht	Reaction auf Lackmus		Basen ccm	Acidität ccm	Total-acidität ccm	Gesammte P_2O_5-Menge	P_2O_5-saure Phosphate	Zucker-gehalt pCt.	Aceton u. Acetessigsäure	Ammoniak
M. R., Diabetes mellitus.											
1700	1026	—	sauer	7	33	40	1,62	1,10	0,9	+	0,99
2100	1021	Nach 3 Std.	stark alkalisch	27	3	40					
10 g d. Misch. V		„ 6 „	alkalisch	31	5	36	1,50	0,2	0,8	+	0,91
verabreicht.		„ 8 „	schwach alkal.	19	12	31					
2050	1021	Vormittags	„ „	14	14	28	1,580	0,34	0,8	+	0,85
		Abends. .	amphoter	14	16	30					
1650	1021	—	sauer	14	22	36	1,6576	1,0156	0,6	+	0,8458
R. W., Diabetes mellitus.											
1200	1025	—	stark sauer	16	48	64	2,596	1,20	1	0	0,85
1600	1022	Nach 3 Std.	schwach alkal.	35	25	60					
10 g d. Misch. V		„ 6 „	amphoter	29	29	58	2,20	0,78	0,1	0	0,8012
verabreicht.		„ 8 „	schwach sauer	26	29	55					
1350	1018	Vormittags	„ „	21	31	52	1,98	0,896	1	0	0,77
		Abends. .	sauer	22	34	56					
1280	1029	—	stark sauer	20	41	61	2,2972	1,10	0,5	0	0,808

Zusammensetzung der Mischungen.

Die Mischung I: Kalii bicarbonati . 10,0 (3,9 K)
Lithii bicarbonati . 6,8 (0,68 Li)
Magnesiae ustae . 2,0 (1,2 (Mg)
Calcii carbonatii . 5,2 (2 Ca)

10 g der Mischung enthält:
4,2 $KHCO_3$ (1,638 K)
3,0 $LiHCO_3$ (0,31 Li)
0,8 MgO (0,48 Mg)
2,0 $CaCO_3$ (0,8 Ca)
10,0 3,228

Die Mischung II: $KHCO_3$ . . . . . . 10 (3,9 K)
$LiHCO_3$ . . . . . . 6,8 (0,68 Li)
$MgCO_3$ . . . . . . 4,2 (1,197 Mg)
$Ca_3(PO_4)_2$ . . . . . 5,2 (2 Ca)

10 g der Mischung enthält:
3,3 $KHCO_3$ (1,287 K)
3,0 $LiHCO_3$ (0,31 Li)
1,4 $MgCO_3$ (0,399 Mg)
2,0 $Ca_3(PO_4)_2$ (0,8 Ca)
2,796

Die Mischung III: $KHCO_3$ 8,4 $NaHCO_3$ (2,31 Na)
6,8 $LiHCO_3$ (0,68 Li)
2,0 MgO (1,2 Mg)
5,0 $CaCO_3$ (2 Ca)

10 g der Mischung enthält:
4 $NaHCO_3$ (1,1 Na
3 $LiHCO_3$ (0,31 Li)
0,8 MgO (0,48 Mg
2 $CaCO_3$ (0,8 Ca
2,69

Die Mischung IV: . . . . 10 $KHCO_3$ (3,9 K)
10 $LiHCO_3$ (1,03 Li)
10 MgO (6 Mg)
10 $CaCO_3$ (4 Ca)

10 g der Mischung enthält:
2,5 $KHCO_3$ (0,97 K
2,5 $LiHCO_3$ (0,257 Li
2,5 MgO (1,5 Mg
2,5 $CaCO_3$ (1,0 Ca
3,737

Die Mischung V: $NaHCO_3$, $KHCO_3$, $LiHCO_3$, MgO, $CaCO_3$ āā 10,0 (= 2,75 Na, 3,9 K, 1,03 Li, 6,0 Mg, 4,0 Ca). 10 g der Mischung enthält $NaHCO_3$, $KHCO_3$, $LiHCO_3$, MgO, $CaCO_3$ āā 2 (= 0,55 Na, 0,78 K, 0,206 Li, 1,2 Mg, 0,8 Ca. Zusammen 3,486).



XII.

Aus der medicinischen Klinik in Göttingen.

Die Löslichkeit der wichtigsten Steinbildner im Harn.

Von

L. Lichtwitz.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

1. Die Löslichkeit der Harnsäure und des sauren harnsauren Natriums.

His und Paul[1]) und Gudzent[2]) haben bekanntlich die Löslichkeit der Harnsäure und ihrer Salze im Wasser ermittelt. Gudzent[3]) hat sodann das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze im Blut und Serum untersucht und an einem künstlichen Serum, in Uebereinstimmung mit der Berechnung von Henderson und Spiro und den Experimenten von Bechhold und Ziegler, den Nachweis geführt, dass die Harnsäure im Blut nur als saures Natriumurat existiren kann, dessen Löslichkeit gegenüber der im Wasser durch die Anwesenheit anderer Salze, die Natriumion abspalten, stark vermindert wird. Beim Schütteln von Mononatriumurat mit undialysirtem Pferdeserum fand er etwa die gleiche geringe Löslichkeit wie im „künstlichen Serum". Die in diesen Versuchen erreichte Concentration des Mononatriumurats im Blute ist in vielen Fällen kleiner als die Harnsäurewerthe, die im Blut des Gichtkranken gefunden werden, und Gudzent zieht daraus den Schluss, dass das Gichtikerblut zu gewissen Zeiten eine übersättigte Uratlösung darstellt. Diesem Schluss, der das Auftreten der Urate bei der Gicht dem Verständniss nahezubringen scheint, ist gern beigestimmt worden, obwohl Bechhold und Ziegler[4]) mit grosser Entschiedenheit darauf hingewiesen haben, dass inactivirtes Rinderserum sehr grosse Mengen Harnsäure (52 mg pro 100 ccm) zu lösen und in Lösung zu halten vermag. Schon vorher hatten W. Pauli und Samec[5]) gezeigt, dass schwerlösliche Salze und auch Harnsäure in elektrolytfreien Serumalbuminlösungen weit besser löslich sind als in Wasser.

Diese Feststellungen — die Herabminderung der Löslichkeit des Mononatriumurats durch anwesende Natriumsalze und die Erhöhung der Löslichkeit durch die Eiweisskörper — müssen in gleicher Weise berücksichtigt werden, wenn man die Frage entscheiden will, ob eine

1) Zeitschr. f. phys. Chemie. 1900. Bd. 31. S. 1 und 65.

2) Ebenda. 1909. Bd. 60. S. 25.

3) Ebenda. 1909. Bd. 63. S. 455.

4) Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 20. S. 189. — 1910. Bd. 24. S. 146.

5) Ebenda. 1909. Bd. 17. S. 235. (Ihre Werthe für die Löslichkeit der Harnsäure im Wasser sind auffallend hoch.)



Körperflüssigkeit in Bezug auf Harnsäure oder saures Natriumurat gesättigt ist. Ein Vergleich der Concentration mit der in reinem Wasser wird in keinem Falle ein brauchbares Ergebniss liefern.

Für die Gicht wie für alte Ablagerungen von Salzen und anderen Körpern im Organismus sind diese doppelten Beziehungen von grosser Bedeutung. Den besten Einblick gewährt das Studium der Löslichkeit und Niederschlagsbildung im Harn.

Die Concentration der Harnsäure und ihrer Salze (des Urations) im Harn ist bereits im Vergleich zu der Löslichkeit im reinen Wasser eine ausserordentlich hohe. Diese Thatsache ist so bekannt, dass es überflüssig ist die Zahlen hier anzuführen. Durch die saure Reaction des Harns müsste, wenn es sich um reine wässerige Lösungen handelte, die Löslichkeit der Harnsäure, durch die beträchtliche Concentration an Natriumionen die Löslichkeit des Mononatriumurats kleiner sein als im Wasser. Der Grund dieser abnormen Löslichkeit liegt, wie ich früher ausgeführt habe, in der colloidalen[1]) Structur des Harns. Es wurde festgestellt, dass die Löslichkeit der Harnsäure und des Mononatriumurats abhängig ist vom Lösungszustand der Harncolloide.

Das Ausfallen eines Sediments erfolgt durch eine Verschlechterung der Vertheilung (Ausflockung) der Colloide, die reversibler oder irreversibler Art sein kann.

Es ist aber zweifellos, dass die Acidität auf diesen Vorgang einen begünstigenden Einfluss haben kann. Otto Neubauer[2]) hat ihr sogar die grösste Rolle zugesprochen. Er findet in Harnen mit Sedimenten von Harnsäure regelmässig so hohe Wasserstoffionen-Concentrationen, wie sie beim Normalen — gleiche Kost vorausgesetzt — nicht vorkommen. Dieselbe Meinung mit der Einschränkung, dass die Ionenacidität einer der Factoren ist, die das Ausfallen der Harnsäure bedingen, vertritt Erich Meyer[3]). Er bemerkt aber, dass, wenn man die Menge der ausfallenden Harnsäure in Beziehung zur Grösse der Acidität in den einzelnen Fällen betrachtet, man zu dem Schlusse gelangt, dass für das Ausfallen noch andere Factoren in Betracht kommen müssen. Die tägliche Erfahrung, dass beim starken Ansäuern von Harn nur ganz ausnahmsweise ein Niederschlag von Harnsäure entsteht, ist mit dieser hohen Bewerthung der Harnacidität schwer in Einklang zu bringen, und es erhebt sich die Frage, ob die in der Niere entstehende saure Reaction eine andere biologische Bedeutung hat als die Acidität, die in dem entleerten Harn durch Hinzufügen von Säure erzeugt wird. Die Möglichkeit einer solchen Differenz besteht. Der Process der Harnbereitung, und besonders die Schaffung der höheren molecularen Concentration[4]) geht einher mit und durch Zustandsänderungen im Zellinhalt[4]). Speciell für die Harnsäure

1) Zeitschr. f. phys. Chemie. 1910. Bd. 64. S. 144. Vgl. auch G. Klemperer, Verhandl. d. Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1902. S. 219.

2) Verhandl. d. Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1911. S. 160.

3) Ebenda. S. 162.

4) L. Lichtwitz, Die Concentrationsarbeit der Niere. Verhandl. d. Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1910. S. 758. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 65. S. 128.



ist durch die an Vögeln und Säugethieren durchgeführten Untersuchungen von **Meissner**[1]), **Ebstein** und **Nikolaier**[2]) und **Minkowski**[3]) sichergestellt, dass sie als Sphärolith in der Tubuluszelle ausfällt, also mit einem Colloidgerüst in den festen Zustand übergeht, und in diesem in das Canälchen abgegeben wird. Dieser Sphärolith ist unter normalen Verhältnissen im Harnwasser löslich. Dem Gesetz der wässerigen Löslichkeit folgt ein solches Harnsäuretheilchen nicht; seine Löslichkeit wird bestimmt durch die Löslichkeit der Colloide, die mit ihm zusammen in den Niederschlag eingetreten sind. Bekannte Beispiele für einen solchen Vorgang sind die Löslichkeit des ganz wasserunlöslichen Cholesterins in Wasser, wenn man es zusammen mit Lecithin aus einer Benzollösung zur Trockne gebracht hat (**Overton**), und die Löslichkeit colloidalen Silbers bei Gegenwart eines Schutzcolloids (Collargol).

Diese Anreicherung der Harnsäure in der Zelle geschieht unter Concentrirung von Wasserstoffionen, da aus dem Mononatriumrat des Blutes Harnsäure, und aus dem Dinatriumphosphat des Blutes das sauer reagirende Mononatriumphosphat gebildet wird. Die Concentration der Wasserstoffionen ist aber, wie wir wissen, von grossem Einfluss auf den Lösungszustand von Colloiden, und es ist sehr wohl möglich, dass bei bestimmten Aciditäts- und Colloidverhältnissen in der Nierenzelle, über die wir etwas Gewisses nicht aussagen können, ein Harnsäuretheil (Sphärolith) gebildet wird, der nach seiner Ausstossung in den Tubuluscanal von dem Harnwasser nicht gelöst wird, weil sein Colloidgerüst in Folge der besonderen, durch die Reaction in der Zelle verschuldeten Verhältnisse irreversibel gefällt ist.

Ein solcher Vorgang, der physicalisch-chemisch möglich, aber einer experimentellen Beweisführung nicht zugänglich ist, wird es verständlich machen, dass eine saure Reaction, die am Orte der Harnsäureausscheidung entsteht, auf die Löslichkeit von anderem Einflusse ist als die Säure, die aus anderen Theilen der Niere kommt oder nachträglich zugesetzt wird.

Die Angabe von O. **Neubauer**, dass eine Wasserstoffionenacidität von $1-2 \times 10^{-5}$ im normalen, d. h. von Harnsäuresediment freien Harn nicht vorkommt, kann in dieser Allgemeinheit nicht bestätigt werden. In einem Falle von Coma diabeticum habe ich bei einem Werthe von 1×10^{-5} einen völligen Bestand der Harnsäurelöslichkeit durch mehrere Tage beobachtet, und **Erich Meyer** hat zweimal bei dem gleichen Werth Harnsäure nur in unbestimmbaren Spuren im Sediment gefunden.

Die Bedeutung der Ionenacidität für die Harnsäurelöslichkeit ist also eine sehr begrenzte, und es ist sehr wohl möglich, dass dort, wo sie überhaupt vorhanden ist, ihre Wirkung durch den Einfluss auf die schützenden Colloide vermittelt wird.

Die Bedeutung dieser Colloide braucht nicht mehr unter Beweis gestellt zu werden. Ein immer wiederkehrender Versuch der Erklärung der abnormen Löslichkeiten in den Körperflüssigkeiten beruht auf dem

1) Zeitschr. f. ration. Med. 1868. Bd. 31. S. 162.
2) Virchow's Arch. 1896. Bd. 143. S. 337.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898. Bd. 41. S. 375.



bequemen Princip der Uebersättigung. Es ist bekanntlich möglich, Lösungen herzustellen von höherer Concentration als dem Sättigungspunkt entspricht, und es ist sicher, dass auch die Harnsäure und ihre Salze zu solchen Uebersättigungen neigen. So hohe Uebersättigungen, wie sie im Harn vorkommen, sind bei künstlicher Darstellung nicht zu erreichen. Man kann Lösungen machen, die 3- bis 4mal so stark sind als gesättigte; aber der Harn übertrifft die Concentration einer gesättigten wässerigen Harnsäurelösung oft um das 20- und Mehrfache.

Aus der Phasenregel von Gibbs ergiebt sich mit mathematischer Nothwendigkeit, dass eine übersättigte Lösung nicht beständig ist bei Gegenwart der gelösten Stoffe in fester Form. Durch Hinzufügen derselben, durch die sogenannte Impfung, kann man ein oft plötzliches Auskrystallisiren hervorrufen. Im Allgemeinen wird die Schnelligkeit der Krystallisation abhängig sein von der Zahl der anwesenden Krystalle, die als Krystallisationspunkte wirken. Der Process führt zu einem Gleichgewicht, das dann erreicht ist, wenn die Lösung den Concentrationspunkt der Sättigung erlangt hat.

Wenn also der Harn eine einfache übersättigte Lösung ist, so muss bei Gegenwart eines Sediments nach ausreichender Zeit (24—48 Stunden) eine gesättigte wässerige Lösung übrig bleiben.

Dies geschieht, wie folgende Beobachtungen lehren, nicht.

Eine Patientin[1]) mit myeloischer Leukämie hatte in einem stark sauren Harn stets ein reichliches Sediment von Harnsäure in Wetzsteinform. Es wurde die Gesammtharnsäure und die Harnsäure des Filtrats (gelöste Harnsäure) bestimmt. (Methode von Krüger und Schmid.)

Datum	Harnmenge	$\overline{U}$ g in 24 Std.	$\overline{U}$ mg in 100 ccm
13. 10. 09	1160	0,6354	14,5
14. 10. 09	1329	0,6279	22,4
15. 10. 09	1440	0,7357	28,3
16. 10. 09	1380	1,0201	19,0
17. 10. 09	1095	0,7917	22,2

In 100 ccm Wasser sind bei 18° 2,54 mg Harnsäure löslich. Bei der sauren Reaction, die nicht gemessen ist, würde der Sättigungspunkt noch unter diesem Werthe liegen.

Das gleiche Resultat, aber ohne Berücksichtigung der Zeit, die bis zum Beginn der Analyse verstrichen ist, geben die Untersuchungen von Erich Meyer, der gleichzeitig die Ionenacidität gemessen hat.

Bei (H^+)-Werthen von 1×10^{-5} bis 3×10^{-7}, aber unabhängig von ihnen, beträgt die Concentration der in Lösung verbliebenen Harnsäure 8,2—51 mg in 100 ccm. Nur in 2 Analysen ist der theoretische Werth der wässrigen Löslichkeit erreicht (1,92 bis 2,3 mg in 100 ccm bei $(H^+) = 4-5 \times 10^{-6}$), bei einem extrem dünnen Harn von 1001,7 bezw. 1001,3 specifischem Gewicht.

Ebenso liegen die Verhältnisse in den Harnen, in denen ein Sedimentum lateritium ausgefallen ist.

1) Lichtwitz, l. c.



Datum	mg gelöstes saures Natriumurat in 100 ccm	Datum	mg gelöstes saures Natriumurat in 100 ccm
17. 11. 09	72,0	21. 11. 09	90,2
18. 11. 09	71,5	22. 11. 09	101,9
19. 11. 09	92,0	23. 11. 09	83,4
20. 11. 09	36,4		

Der Kochsalzgehalt dieser Harne, der in der hier wiedergegebenen Periode nicht, aber bei derselben Kost unmittelbar vorher längere Zeit bestimmt wurde, lag zwischen 0,885 und 1,695 pCt. Er betrug im Durchschnitt 1,083 pCt.

Bei 18° und einem NaCl-Gehalt von 0,814 pCt. beträgt nach Gudzent die Löslichkeit des sauren Natriumurats in 100 ccm Wasser 18,4 mg (Lactamform) bezw. 8,3 mg (Lactimform).

Dasselbe Resultat hatten folgende Untersuchungen:

mg gelöstes Mononatriumurat in 100 ccm	(H^+)	Titrationsacidität	pCt. NaCl
72,3	8×10^{-6}	54,5	1,55
60,2	3×10^{-6}	63,2	1,64

In allen diesen Fällen bleibt die Lösung weit concentrirter als den Verhältnissen der wässerigen Löslichkeit entspricht. Sie strebt zum Mindesten dem normalen Gleichgewicht mit so grosser Langsamkeit zu, dass die Annahme einer einfachen Uebersättigung nicht statthaft ist.

Dass die Harnsäure im Urin in echter Lösung und nicht in colloidaler enthalten ist, habe ich früher durch die sogenannte Compensationsdialyse festgestellt.

2. Die Löslichkeit des oxalsauren Kalks.

Nach Kohlrausch ist bei 18° in 100 ccm Wasser 0,56 mg oxalsaurer Kalk löslich. In 1500 ccm Harnwasser (Tagesmenge) könnten also 8,4 mg gelöst bleiben. Die durchschnittliche tägliche Oxalsäureausscheidung von 20 mg = 32 mg Calciumoxalat ergiebt also etwa das Vierfache des Werthes der wässerigen Löslichkeit. Diese Löslichkeitsüberschreitung kann noch weit übertroffen werden. So berichtet Umber[1]) über einen Fall von Oxalsäurevergiftung, der an einem Tage in 530 ccm sauren Harns 126,1 mg Oxalsäure in gelöstem Zustande ausschied. Erst nach einigem Stehen traten Oxalatkrystalle auf. Diese 126,1 mg Oxalsäure entsprachen 202 mg Calciumoxalat. Der Harn enthielt also 38 mg oxalsauren Kalk bei ca. 37° in 100 ccm gelöst, d. i. 68 mal so viel als in der gleichen Menge Wasser bei 18° möglich ist.

Würde es sich im Harn um eine reine wässerige Lösung handeln, so müsste die Löslichkeit in Folge der Anwesenheit von Calciumionen im Ueberschuss kleiner sein als im Wasser.

Die Reaction ist auf Lösung und Ausfallen des oxalsauren Kalks sicher ohne Einfluss. In starken Mineralsäuren ist Calciumoxalat löslich, aber Reactionen von dieser Stärke kommen im Harn nicht vor. Es ist eine alltägliche Beobachtung, dass die typischen Krystalle im sauren, neutralen und alkalischen Harn zu finden sind, und es ist von besonderem Interesse, dass sich nicht selten Sedimente von Harnsäure und

1) Lehrbuch der Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten. Berlin-Wien 1909.



oxalsaurem Kalk, von Mononatriumurat und oxalsaurem Kalk, von Calciumphosphat und Calciumoxalat finden. Nur bei der letzten Combination kann die Ursache in einem Moment chemischer Natur, in einer hohen Concentration von Calciumionen liegen; zwischen der Löslichkeit der Harnsäure (und ihrer Salze) und des Calciumoxalats besteht gar keine chemische Beziehung. Wenn diese Körper zusammen ausfallen, so kann der Grund nur in einer Aenderung der Constitution des Lösungsmittels liegen, d. h. in einem Mangel an Schutzcolloiden.

Nicht selten finden wir bei einem Individuum die Neigung zu Harnsedimenten als constante Erscheinung, wechselnd aber die Art des Sedimentes, die dann gewöhnlich durch extreme Aenderungen in der Harnreaction bedingt ist. Auch hier ist die Störung im colloidalen Milieu die gemeinschaftliche Ursache der Niederschlagsbildung.

Bei dem Ausfallen des oxalsauren Kalks im Harn geht häufig, wie bei dem Urat, die Concentration der zurückbleibenden Lösung nicht auf den Werth zurück wie in der wässerigen Lösung.

Nach Klemperer und Tritschler[1]) findet sich 1,61—2,5 mg in 100 ccm Harn gelöst bei einem reichlichen Oxalatsediment.

Diese Autoren haben sich mit der Löslichkeit des oxalsauren Kalks beschäftigt und sind zu dem Resultat gekommen, dass die Löslichkeit abhängt von der Concentration der Oxalsäure, dem Magnesiumgehalt des Harnes, und besonders von dem Quotienten CaO : MgO.

Dass Neutralsalze die Löslichkeit schwerlöslicher Stoffe positiv oder negativ beeinflussen können, ist sicher. Dass aber so geringe Differenzen in der Concentration, wie sie für das Magnesiumion im Harn möglich sind, einen Einfluss haben, ist in der chemischen Analyse ohne Beispiel.

Die Analysen von Klemperer und Tritschler berechtigen nicht dazu, von einer Wirkung der Magnesiumsalze zu sprechen. Zu einer Beurtheilung der Frage können von den zahlreichen Untersuchungen nur die wenigen angewandt werden, in denen bei Anwesenheit eines Sediments die gelöste Oxalsäure bestimmt worden ist, da es nicht darauf ankommt, ob Oxalat ausgefallen, sondern wie viel gelöst geblieben ist. Nur die Tabelle auf S. 360 giebt darüber Aufschluss. Ich habe aus der Gesammtoxalsäure und der Oxalsäure des Sediments die Concentration des gelösten Oxalats berechnet, und gebe die Tabelle in dieser Form wieder:

Datum	mg gelöste Oxalsäure in 100 ccm	Sediment von Calciumoxalat	pCt. CaO	pCt. MgO	$\frac{CaO}{MgO}$
26./27.	0,84	+	0,0360	0,0201	1 : 0,56
27./28.	1,92	+	0,0280	0,0207	1 : 0,74
28./29.	2,34	—	0,0325	0,0252	1 : 0,77
29./30.	1,76	+	0,0367	0,0229	1 : 0,62
30./31.	< 1,44	+	0,0297	0,0187	1 : 0,63
31./1.	2,6	—	0,0282	0,0269	1 : 0,95
2./3.	2,38	+	0,0297	0,0168	1 : 0,57
3./4.	< 1,76	+	0,0217	0,0155	1 : 0,71
4./5.	1,44	—	0,0170	0,0138	1 : 0,81

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1902. Bd. 44. S. 387.

In dieser Reihe sind die Quotienten CaO : MgO relativ klein, aber untereinander doch hinreichend verschieden, um deutlich zu machen, dass zwischen ihnen und der Concentration der gelösten Oxalsäure gar keine Beziehung besteht.

Die Analysen der Harne, in denen keine Oxalsäure ausgefallen ist, können für einen Einfluss der Magnesiumionen nichts beweisen, da man nicht weiss, ob die Harne in Bezug auf ihren Gehalt an Calciumoxalat gesättigt sind.

Aus den Tabellen von Klemperer und Tritschler auf Seite 362 und 363 geht aber hervor, dass etwa eine normale Oxalsäureconcentration beständig ist bei sehr variirendem CaO : MgO und sehr verschiedener Harnreaction. So z. B.:

	Harnreaction	mg Oxalsäure in 100 ccm	$\frac{CaO}{MgO}$	Sediment
S. 362 3. Tag	schwach sauer	1,12	1 : 1,2	0
S. 363 1. Tag	alkalisch	1,1	1 : 0,54	Phosphate
S. 363 4. Tag	sauer	1,4	1 : 0,65	0

Klemperer und Tritschler haben diesen die Löslichkeit befördernden Einfluss der Magnesiumsalze auch an reinen wässerigen Lösungen untersucht und gefunden. Aus den mitgetheilten Versuchen geht aber nicht hervor, dass die Magnesiumsalze an sich diese Wirkung haben, sondern nur bei Gegenwart von saurem Calciumphosphat (d. h. bei saurer Reaction), das aber in der angewandten Concentration, wie die Autoren selbst finden, schon an sich die Löslichkeit des oxalsauren Kalks erhöht. Diese Versuche von Klemperer und Tritschler geben aber zu Bedenken gegen die Methodik Anlass. Es wurde das Oxalat gewichtsanalytisch bestimmt, aber anscheinend der Fällungsmodus nachgeahmt, der im Harn vor sich geht, d. h. bei Zimmertemperatur gearbeitet. Es ist aber jedem Analytiker bekannt, dass der oxalsaure Kalk bei niedriger Temperatur gefällt, fast immer in so feinem Korn ausfällt, dass er von keinem Filter zurückgehalten wird. Bei den relativ kleinen Mengen (4—10 mg), die zur Wägung kamen, würden auf diese Weise entstandene kleine Verluste bereits einen sehr grossen Fehler ergeben.

Ich habe daher, zusammen mit Herrn cand. med. H. Buchholz, der darüber ausführlicher in einer Dissertation berichten wird, die Frage noch einmal untersucht.

Wir haben zuerst mit Normallösungen von Calciumchlorid, Magnesiumsulfat und Natriumoxalat gearbeitet und das Oxalat im Ueberschuss angewandt. Die Lösungen wurden in den in der Tabelle verzeichneten Mengen zusammengegossen, dann gewartet, bis der Niederschlag bei Zimmertemperatur absetzte, die darüberstehende Flüssigkeit vorsichtig dekantirt, und in einem gemessenen Theile des klaren Filtrats mit Permanganat die überschüssige Oxalsäure zurücktitrirt.

Natrium-oxalat	Magnesium-sulfat	Calcium-chlorid	Wasser	Calcium-permanganat
29 ccm	0 ccm	10 ccm	10 ccm	9,78 ccm
29 „	0 „	10 „	10 „	9,78 „
29 „	10 „	10 „	0 „	9,80 „
29 „	10 „	10 „	0 „	9,79 „



Mit und ohne Gegenwart von Magnesiumsulfat war also genau die gleiche Menge Oxalsäure gelöst geblieben.

Derselbe Versuch wurde bei Anwesenheit einer $\frac{n}{1}$-Lösung von Mononatriumphospat (und zwar 10 ccm derselben in einem Gesammtvolumen von 59 ccm) vorgenommen mit dem Resultat, dass die verbrauchte Menge Permanganat 1—2 Tropfen mehr betrug, also eine Zunahme der Löslichkeit von etwa $^1/_2$ pCt. ergab, die für unsere Frage praktisch nicht in Betracht kommt.

Sodann haben wir mit einem Ueberschuss von Kalk gearbeitet. 0,9 g Natriumoxalat (roh gewogen) und 30 g $CaCl_2$ wurden in je 100 ccm Wasser gelöst. Von Magnesiumchlorid wurde eine gesättigte Lösung dargestellt. Je 20 ccm der Lösungen wurden zusammengegeben, bei Zimmertemperatur 24 Stunden stehen gelassen, filtrirt, gewaschen, verascht, geglüht und als CaO gewogen. Bei diesem Verfahren waren, wie vorauszusehen, Verluste nicht zu vermeiden, da der Niederschlag durch die Filter ging. Die Resultate sind dementsprechend schlecht. Aber bei Gegenwart von Magnesium waren (wohl zufällig) die CaO-Gewichte ein wenig höher. In einem Versuch wurde in einem Theile des decantirten klaren Filtrats die Oxalsäure mit Permanganat titrirt. Diese Titration ergab völlig übereinstimmende Resultate. Die Anwesenheit von Magnesium hatte nichts ausgemacht. Obwohl es peinlich ist, die schlechten Gewichtsanalysen mitzutheilen, sei dieser Versuch hier wiedergegeben:

Oxalsaures Natrium	$CaCl_2$	$MgCl_2$	H_2O	CaO	$KMnO_4$
20 ccm	20 ccm	0 ccm	20 ccm	72,0 mg	0,35
20 „	20 „	20 „	0 „	77,0 „	0,35
20 „	20 „	20 „	0 „	75,2 „	0,35

Behandelt man die Niederschläge nach den Regeln der Analyse, d. h. mit mehrstündigem Erwärmen auf dem kochenden Wasserbade, so kommt man, unabhängig vom Magnesiumgehalt, zu ganz übereinstimmenden Werthen.

Lösungen wie oben:

ohne Zusatz von Magnesiumchlorid . . . . 77,4 mg CaO
mit „ „ „ . . . . 77,4 „ „
„ „ „ 5 ccm $MgCl_2$-Lösung + 15 ccm H_2O 77,5 „ „

In diesen Versuchen waren die Concentrationen der Stoffe in denselben Verhältnissen, aber etwa 30 mal so hoch wie im Harn, gewählt.

Will man die Löslichkeit des oxalsauren Kalks in den natürlichen Harnconcentrationen untersuchen, so kann man sich mit qualitativen Reactionen begnügen. Wir haben die Ionen des Harns zu löslichen Salzen gruppirt, und von diesen 3 mal so starke Lösungen hergestellt, als sie im Harn vorkommen. Wir haben dann gleiche Volumina der Lösungen von Natriumoxalat, Calciumchlorid und eines dritten Harnsalzes zusammengebracht, und das Auftreten des Niederschlags beobachtet. Weder Magnesiumsalze, noch irgend ein anderes Salz hatten einen gesetzmässigen Einfluss auf Lösung und Niederschlagsbildung, ebenso wenig wie Harnstoff und einzelne Combinationen mehrerer Lösungen.

Einen Verzug der Niederschlagsbildung konnten wir gelegentlich bei



Anwesenheit von Magnesiumion beobachten, aber auch bei Gegenwart von Kochsalzlösung. Hier handelt es sich nicht um eine specifische Salzwirkung, sondern um Uebersättigungserscheinungen, die von zufälligen, nicht näher controlirbaren Umständen abhängen.

Aus allen diesen Versuchen geht mit Sicherheit hervor, dass die Magnesiumsalze in den untersuchten Concentrationen auf die Löslichkeit des oxalsauren Kalks ohne Einfluss sind.

Für das Verständniss der abnormen Löslichkeit des oxalsauren Kalks im Harn ist bisher das wichtigste Moment die Existenz der gemischten Sedimente, die auf eine Aenderung im colloidalen Milieu hinweisen. Darauf wird am Schluss dieser Mitteilung noch zurückgekommen werden.

3. Die Löslichkeit des phosphorsauren Kalks.

Von den Calciumphosphaten kommen für die Harnsedimente das secundäre Salz ($CaHPO_4$, Dicalciumphosphat) und das normale oder gesättigte Salz [$Ca_3(PO_4)_2$, Tricalciumphosphat] in Betracht. Das primäre Calciumphosphat [$Ca(H_2PO_4)_2$, Monocalciumphosphat] krystallisirt erst aus Lösungen von einer so starken Acidität, wie sie im Harn nicht möglich ist.

Das tertiäre Salz entsteht, wenn man die Lösung eines normalen Calciumsalzes mit einer alkalischen Natriumphosphatlösung vermengt, als ein anfangs amorpher Niederschlag, der sich beim Stehen allmählich in glänzende Krystalle von Dicalciumphosphat umlagert. Das tertiäre Salz ist in Wasser fast unlöslich. Das Dicalciumphosphat löst sich in Wasser, aber nicht ohne Veränderungen. Die Lösung wird trübe und nimmt dabei an Acidität zu. Der Niederschlag ist amorph und nähert sich in seiner Zusammensetzung dem normalen Salze. Die beiden Salze gehen also bei Berührung mit Wasser ineinander über. Es handelt sich um ein mit Temperatur und Concentration verschiebbares Gleichgewicht, das durch folgende Formel wiederzugeben ist[1]):

$$3\,Ca^{++} + 2\,HPO_4'' \rightleftarrows Ca_3(PO_4)_2 + 2\,H^+.$$

Wir finden im Harn sowohl das amorphe tertiäre Salz wie das schön krystallinische Dicalciumphosphat und Gemische beider Formen. Da beide Salze in verdünnten Säuren löslich sind, so wird die Löslichkeit im Harn, die die wässerige weit übertrifft, auf die saure Reaction des Harns bezogen.

Und doch werden Sedimente von Calciumphosphat (sogenannte Phosphaturie) im sauren Harn nicht selten beobachtet. Leo[2]) hat diese Erscheinung so zu deuten versucht, dass es sich um Harne handelt, die hintereinander mit verschiedener Reaction secernirt worden sind. Ein schneller von Stunde zu Stunde sich vollziehender Wechsel der Harnreaction (der Ionenacidität) ist, wie ich aus eigenen Beobachtungen weiss, nicht selten. Aber wenn der Mischharn eine normale saure Reaction und ein Sediment von phosphorsaurem Kalk hat, so müsste daraus geschlossen

1) Vgl. W. Ostwald, Grundlinien der anorganischen Chemie. Leipzig 1904. S. 541/42.

2) Arch. f. klin. Med. Bd. 73. S. 604. 1902.



werden, dass diese saure Reaction wohl im Stande ist, das Salz in Lösung zu halten, aber einen Niederschlag nicht zu lösen vermag.

Ich habe in einigen solchen Harnen die Ionenacidität (nach dem Verfahren von Henderson) bestimmt.

Pat. K. hatte nach dem Abklingen einer Albuminurie von orthostatischem Typus im sauren Mischharn ein reichliches Sediment von krystallinischem Dicalciumphosphat. An einigen Tagen wurden die stündlichen Harnmengen gesondert aufgefangen. Es zeigte sich, dass bei einer Wasserstoffionen-Concentration von 5×10^{-7} (gegen Lackmus amphoter bis ganz schwach sauer) Sedimente häufig waren, aber auch bei viel stärkerer Acidität vorkamen. So wurden sogar in einer Harnportion, deren Reaction bei $2-5 \times 10^{-6}$ lag (gegen Lackmus stark sauer), sehr schöne Rosetten von phosphorsaurem Kalk gefunden.

Bei einer Acidität von 1×10^{-6} wurden bei diesem und anderen Kranken öfter Phosphatsedimente beobachtet.

Das Verhalten des Harns eines Pat. R. veranschaulicht folgende Tabelle:

Datum	Sediment	Häutchen	Reaktion gegen Lackmus	Titrations-acidität	Ionenacidität
12. XII. 12	amorph	+	alkalisch	+ 3,00	—
13. XII. 12	„	—	schwach sauer	+ 23,00	$5 . 10^{-7}$
14. XII. 12	„	—	sauer	+ 23,25	$1 . 10^{-6}$
15. XII. 12	0	—	„	+ 35,2	$5 . 10^{-6}$

Für das Ausfallen des phosphorsauren Kalks spielen die Concentrationen der beteiligten Ionen nur eine untergeordnete Rolle. Das Sediment kann bei normalem Gehalt entstehen und bei höherem ausbleiben. Auch das Verhältniss $CaO : P_2O_5$, das vielfach untersucht wurde, ist ohne jede Bedeutung und muss es sein, da in diesem Quotienten die Reaction, die die Löslichkeit bedingen soll, nicht enthalten ist. Die Reaction kann mit einiger Annäherung an die Verhältnisse des Harns in dem Quotienten:

$$\frac{\text{Mononatriumphosphat} + \text{Dinatriumphosphat}}{\text{Dinatriumphosphat}} : \text{CaO}$$

eingeführt werden.

Es ist also zu untersuchen, wie sich Gemische von wässerigen Mono- und Dinatriumphosphatlösungen bei gleichem, der Harnconcentration entsprechendem Phosphorgehalt in Bezug auf ihre Reaction und beim Zusatz von gleichen, der Harnconcentration entsprechenden Lösungen von Calciumchlorid in Bezug auf die Niederschlagsbildung verhalten.

Versuch.

Es werden 6,7 g $NaH_2PO_4 + 1 H_2O$ in 750 ccm destillirtem Wasser gelöst und in einer gleichen Menge 17,22 g $Na_2HPO_4 + 12 H_2O$. Jede Lösung enthält also 1,5 g P (durchschnittliche Tagesmenge im Harn). Dann werden 3 Lösungen von $CaCl_2$ in je 750 ccm Wasser bereitet.



Lösung I enthält 1,60 g $CaCl_2$ = 0,81 g CaO (obere Grenze der Harnconcentration).
„ II „ 0,90 g „ = 0,454 g „ (mässige Concentration).
„ III „ 0,65 g „ = 0,328 g „ (untere Grenze der Harnconcentration).

Die Mengen der vermischten Lösungen und das Resultat sind aus der Tabelle zu ersehen.

NaH_2PO_4-Lösung ccm	Na_2HPO_4-Lösung ccm	Reaction gegen Lackmus	(H+)	5 ccm $CaCl_2$-Lösung		
				No. I	No. II	No. III
4,5	0,5	sauer	$5 \cdot 10^{-6}$	Nach einigen Stunden Krystalle		
4,0	1,0	sauer	$2 \cdot 10^{-6}$	Nach 6 Min. Krystalle	Nach 20 Min. Krystalle	Opalescenz, bald Niederschlag
3,5	1,5	sauer	$1.5 \cdot 10^{-6}$	sofort Niederschag	Nach 20 Min. Krystalle	Nach einigen Minut. gering. Bodensatz
3,0	2,0		$3 \cdot 10^{-7}$	sofort Niederschag	sofort Niederschlag	Nach einigen Minut. gering. Bodensatz
2,5	2,5	amphoter	$4 \cdot 10^{-7}$	sofort Niederschag	sofort Niederschlag	Anfangs Opalescenz. Nach einig. Minuten feinflockiger Niederschlag
2,0	3,0	alkalisch	—	sofort Niederschag	—	Anfangs Opalescenz. Nach einig. Minuten feinflockiger Niederschlag
1,5	3,5	alkalisch	—	sofort Niederschag	—	Anfangs Opalescenz. Nach einig. Minuten feinflockiger Niederschlag
1,0	4,0	alkalisch	—	sofort Niederschag	—	Anfangs Opalescenz. Nach einig. Minuten feinflockiger Niederschlag
0,5	4,5	alkalisch	—	sofort Niederschag	—	Anfangs Opalescenz. Nach einig. Minuten feinflockiger Niederschlag

Bei saurer Reaction sind die Niederschläge ganz krystallinisch, bei stärker alkalischer amorph, bei amphoterer gemischt.

Diese Versuche zeigen, dass bei den Concentrationen von Phosphat und Calcium, wie sie im Harn vorkommen, und bei normal sauren Harnreactionen zum mindesten eine völlige Löslichkeit des phosphorsauren Kalks nicht besteht.

In den Harnen mit saurer Reaction und Phosphatsediment bestand also eine normale Unlöslichkeit wie in Wasser. Für alle anderen Harne reicht die Reaction als einzige Erklärung der Löslichkeit des phosphorsauren Kalks nicht aus.

Untersuchungen von Harnen bei sogenannter Phosphaturie[1]) haben ergeben, dass der alkalisch secernirte Harn ein ätherlösliches Colloid enthält, das wie viele andere hydrophile Colloide oberflächenactiv ist, sich an der Grenzfläche Harn-Luft ansammelt, dort gerinnt und zu dem bekannten schillernden Häutchen führt. Nicht selten trifft man nun Harne, die klar mit alkalischer Reaction entleert werden und sich erst nach einiger Zeit unter Häutchen- und Niederschlagsbildung verändern. Wenn man einen solchen Harn mit Aether ausschüttelt, so entsteht die Phosphattrübung sofort, während die unbehandelte Controle erst nach einiger Zeit (oft nach Stunden) trübe wird.

Die folgende Abbildung veranschaulicht den Vorgang. Durch die Ausschüttelung mit Aether ist dem Harn ein colloidaler Stoff entzogen, der, wie die Niederschlagsbildung zeigt, die abnorme Löslichkeit aufrecht erhalten hat. Den gleichen Verlust erleidet der Harn durch die Gerinnung der Colloide an der Oberfläche, die der Sedimentbildung syn-

1) L. Lichtwitz, Verhandl. des Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1912.

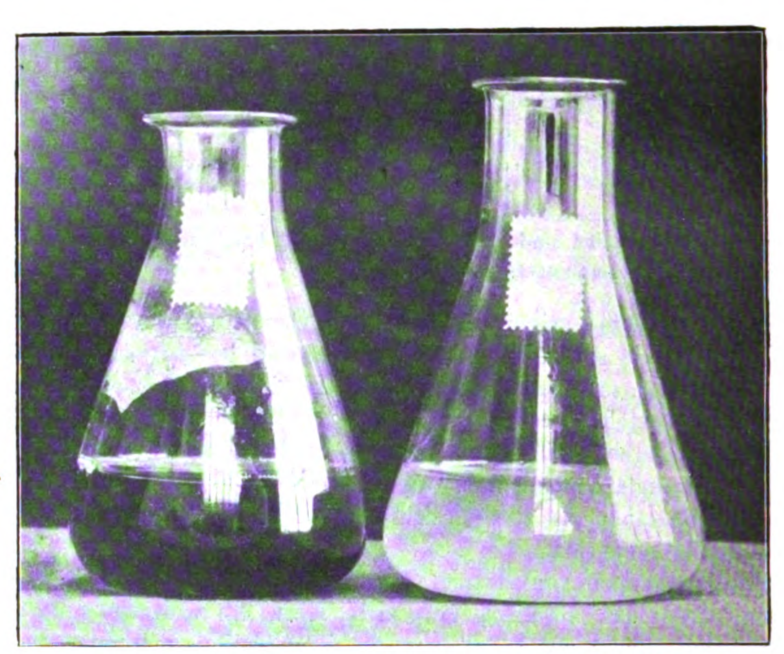


chron ist oder zeitlich vorangeht. In diesem Falle ist die Zustandsänderung der Schutzcolloide, die bei den Uratsedimenten durch die Bestimmung der Goldzahl messbar war, eine bei blosser Betrachtung sinnfällige Erscheinung.

Die Abhängigkeit der Löslichkeit der Urate oder Phosphate vom colloidalen Zustand des Harns ist erwiesen, während die Beweisführung für das Calciumoxalat bisher nur eine indirecte ist.

Man kann nun für die 3 Steinbildner den gemeinschaftlichen Nachweis der Bedeutung der Colloide für ihre Löslichkeit im Harn führen dadurch, dass man durch Dialyse die Krystalloide von den Colloiden trennt.

Zur Dialyse haben wir Collodiumsäcke verwandt, die ich später nach einem Rath, den ich Herrn Wilhelm Biltz verdanke, durch einen in der Membran erzeugten Niederschlag von Ferrocyankupfer gedichtet



Unbehandelter Harn. Mit Aether geschüttelter Harn.

habe. Es wurde eine gemessene Menge Harn gegen ein geringeres, einige Male gewechseltes Quantum Wasser dialysirt. Die vereinigten Aussenwässer wurden auf dem Wasserbad auf das angewandte Harnvolumen eingedampft, und die in der eingeengten Flüssigkeit vorhandenen Sedimente mikroskopisch und chemisch untersucht.

Nur ein Theil der Versuche ergab ein positives Resultat. Oft waren die Membranen ohne den Niederschlag von Ferrocyankupfer, auch wenn sie kein Loch hatten, für Colloide durchgängig, sodass das Aussenwasser colloidale Goldlösung schützte; in anderen Fällen sedimentirte der zur Controle aufbewahrte Harn, sodass das Resultat werthlos wurde, und nicht selten wuchsen Hefepilze im Wasser, sodass eine eindeutige Beurtheilung nicht mehr möglich war.

Doch ist die Zahl der einwandsfreien Versuche gross genug. In diesen fällt in dem eingedampften Wasser ein Sediment aus, das in einigen Fällen aus den drei Steinbildnern Harnsäure, Calciumoxalat und Calciumphosphat bestand. Am regelmässigsten war das Ausfallen von oxalsaurem Kalk, das ja auch von der Reaction am unabhängigsten ist.

Mit diesen Versuchen ist die Bedeutung der Colloide auch für die Löslichkeit des Calciumoxalats dargethan.

Es entsteht aber die Frage, warum nicht auch im Harn von mittlerer Ionenacidität Niederschläge ausfallen, die diese drei Körper zugleich enthalten, da ja bei dieser Reaction, wenn der Colloidschutz fehlt, Harnsäure und phosphorsaurer Kalk unlöslich sind. Ein Sediment, das Urate und Calciumphosphate zugleich enthält, ist aber wohl noch nie beobachtet worden.

Mehr als eine hypothetische Erklärung ist für dieses Verhalten vorläufig nicht zu geben. Es wurde schon kurz darauf hingewiesen, dass die Concentrirung in der Nierenzelle als ein Vorgang zu deuten ist, der sich durch Zustandsänderungen des colloidalen Zellinhalts vollzieht. Dafür spricht u. A. die Wirkung der Diuretica, die alle (die salzartigen, die Purine, das Calomel) den Lösungszustand der Colloide energisch beeinflussen.

Von dem Zellinhalt gelangt bei der Secretion (z. B. in den Sphärolithen) ein Theil in den Harn. Da, wie wir wissen, in einer sonst gesunden Niere die Concentrirung eines einzigen Stoffes geschädigt sein kann, so ergiebt sich die Vorstellung, dass in einer Zelle sehr verschiedene, der Concentrirung dienende Colloide enthalten sind, von denen jeder zu secernirende Stoff ein bestimmtes beansprucht. In dem Auftreten eines im sauren Harn nicht aufzufindenden, ätherlöslichen Colloids im alkalisch secernirten Harn ist vielleicht eine Stütze dieser Auffassung zu sehen. Die Ausscheidung der Harnsäure und des sauren Natriumphosphats sind nun von der Excretion der meisten anderen Stoffe principiell dadurch verschieden, dass sie der Nierenzelle nicht als solche, und dass die Ionen, aus denen sie zusammentreten, nicht in äquivalenten Mengen angeboten werden, sondern dass durch einen Vorgang, der in einigen Oberflächenreactionen ein Analogon hat, das entsprechende Anion mit dem im Blut in sehr geringer Menge vorhandenen Wasserstoffion vereinigt wird. Es ist denkbar, dass so complicirte Processe auch gesonderte Mechanismen haben, und dafür spricht, dass bei der Gicht die Niere in ihrer Harnsäureausscheidung geschädigt ist, während sie das Phosphat in normaler Weise concentrirt. Es ergiebt sich also die Vorstellung, dass diese Stoffe ihre Concentration mit Hülfe von Colloiden verschiedener Art vollziehen, von denen dann Theile in den Harn gelangen, und die in ihrem Lösungszustand, von dem die Schutzwirkung abhängt, ihren eigenen Gesetzen gehorchen.

Göttingen, 5. Januar 1913.



XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau
(Director: Geh.-Rath Prof. Dr. J. Pohl).

Ueber die Bindung des Arsenwasserstoffes im Blut.

Von

Dr. **R. Meissner,**
Assistenten des Instituts.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

In den letzten Jahrzehnten sind die hämolytischen Gifte ausserordentlich häufig zu biologischen Untersuchungen herangezogen worden; eines der interessantesten derselben, Arsenwasserstoff, aber blieb in dieser Richtung meist ausgeschaltet. Abgesehen von rein casuistischen Fällen und einigen Veröffentlichungen, die sich mit Feststellung der letalen und toxischen Dosen dieses Gases befassten, waren es besonders die Arbeiten von Stadelmann[1]): Ueber die Arsenwasserstoffvergiftung, von Naunyn und Minkowski[2]): Ueber Icterus nach Polycholie und von Friedrich Kraus[3]): Ueber die Alkalescenz des Blutes, in denen Arsenwasserstoff methodisch zu biologischen Forschungen verwendet wurde. Die nicht häufige Wahl dieses Giftes zu pharmakologischen Studien hat zum Theil ihre Begründung in der Seltenheit der Arsenwasserstoffvergiftungen, hauptsächlich aber beruhte sie wohl auf dem bisherigen Mangel eines verlässlichen, quantitativen Verfahrens zur Arsenwasserstoffbestimmung. Nachdem nun Reckleben, Lockemann und Eckardt[4]) diesen Mangel, man darf wohl sagen, in einer glücklichen Weise beseitigt haben, ist es jetzt möglich, näher auf die Charakteristik der Arsenwasserstoffvergiftung einzugehen, von der man bisher in Bezug auf das Blut kaum mehr wusste, als dass sie eben Hämolyse erzeugt.

Die hämolytischen Gifte wirken hauptsächlich in zwei Richtungen, entweder durch Störung des endosmotischen Gleichgewichts (z. B. Quellung, Schrumpfung der rothen Blutkörperchen), oder durch Lösung der Lipoide unter Aenderung der Oberflächenspannung. Ob damit alle Möglichkeiten erschöpft sind, ist ebenso unsicher, wie die Einreihung der Arsenwasserstoffhämolyse unter einen dieser beiden Gesichtspunkte.

Ich hatte mir nun die Aufgabe gestellt zu prüfen, wo eigentlich Arsenwasserstoff im Blutkörperchen angreift und rechnete hierbei mit der Möglichkeit, dass AsH_3 ähnlich wirke wie Aether und Chloroform, also lipoidlösend.

1) Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 16. S. 221.
2) Ebenda. Bd. 21. S. 1.
3) Ebenda. Bd. 26. S. 186.
4) Zeitschr. f. analytische Chemie. Bd. 46. S. 671.

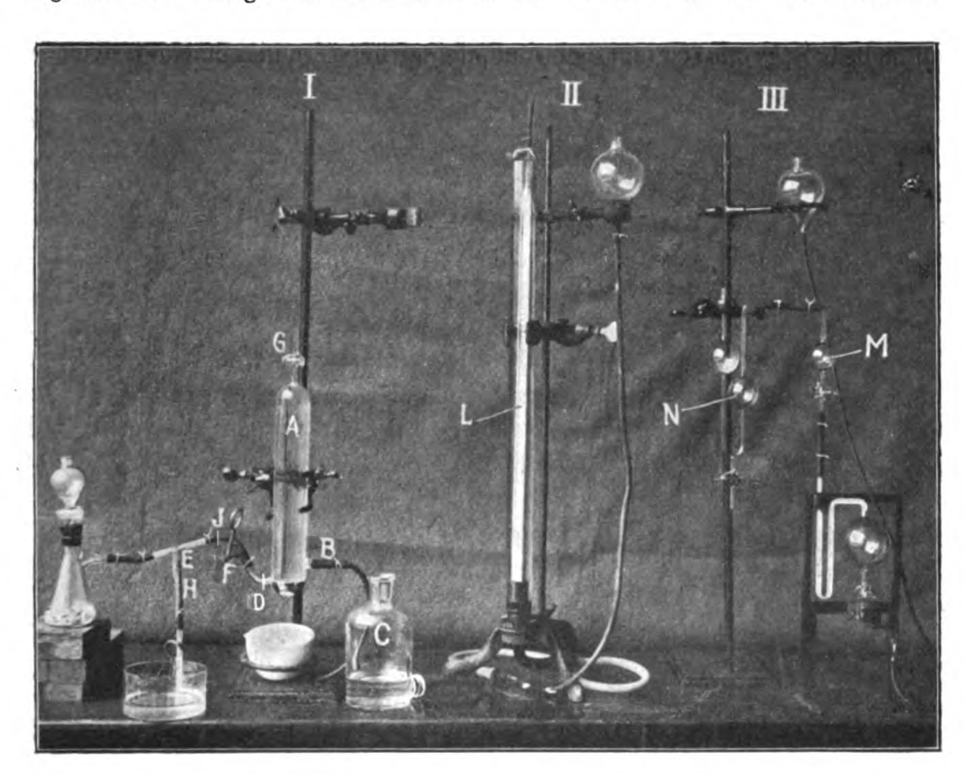


Ehe ich auf die Ergebnisse meiner Untersuchungen eingehe, will ich zuvörderst die Darstellung und quantitative Bestimmung des AsH_3 beschreiben, wie ich sie für biologische Zwecke unter Anlehnung an Reckleben und Lockemann durchführte.

I. Entwicklung und Aufbewahrung des Gases.

Zu diesem Zweck wurde folgendes Verfahren eingeschlagen:

Ein etwa 300 ccm fassendes, nach Art der Nitrometer construirtes und oben in ein dickwandiges Capillarrohr auslaufendes Reservoir *A* dient als Gasometer; es wird bei *B* mit dem Niveaugefäss *C* durch einen ungefähr 1 m langen Gummischlauch und bei *D* mit einer 100 ccm ent-



haltenden, dickwandigen Filtrirflasche durch ein kurzes Stück Schlauch verbunden, in das bei *E* ein T-Rohr eingefügt ist. Der dritte Arm dieses T-Rohres trägt durch Gummischlauch verbunden ein Stück Glasrohr, das in ammoniakalische Silbernitratlösung eintaucht. Die dickwandige Filtrirflasche verschliesst oben ein einfach durchlöcherter Gummistopfen, durch dessen Bohrung ein ca. 20 ccm fassender Scheidetrichter geht. In diese zur Gasentwicklung dienende und in Eiswasser gekühlte Flasche bringt man ungefähr 15—20 g granulirtes Zink und etwas destillirtes Wasser, in den Scheidetrichter (ungefähr bis zur Hälfte) eine in concentrirter Salzsäure heiss gesättigte Lösung von As_2O_3. Zum luftdichten Abschluss des unteren Abflussrohres des Gasometers *A* verwendet man die entsprechende Menge Quecksilber.

Zur Füllung des Reservoirs wurde folgendermaassen verfahren: Man klemmt bei *F* ab, öffnet den Hahn *G* und stellt das mit concentrirter



Kochsalzlösung gefüllte Niveaugefäss hoch. Sobald der über dem Quecksilber befindliche Raum des Gasometers und des Capillarrohres mit NaCl-Lösung gefüllt ist, schliesst man *G* und stellt *C* tief. Jetzt kann mit der Entwicklung begonnen werden. Man gibt 2—3 ccm der Arseniklösung aus dem Scheidetrichter zu dem Zink; die Entwicklung setzt erst langsam ein; durch das T-Rohr und die ammoniakalische Silberlösung gehen erst einige Gasblasen, die hier keine Verfärbung hervorrufen, es ist Luft + Wasserstoff. Nach einiger Zeit jedoch färbt sich die Silberlösung schwarz; jetzt geht $AsH_3 + H_2$ über, und nun klemmt man bei *H* ab und öffnet darauf rasch bei *F*, so dass das Gasgemisch in den Gasometer strömt. Durch allmähliches Hinzufügen der As_2O_3-Lösung zu dem Zn hält man die Gasentwicklung gleichmässig und nicht zu schnell im Gange, bis der Gasometer gefüllt ist. Darauf klemmt man doppelt bei *F* und einmal bei *J* ab, öffnet bei *H* und schneidet zwischen *F* und *J* den Gummischlauch durch. Die letzten Spuren des sich entwickelnden Gases werden so wieder von der Silberlösung absorbiert; im Abzug oder an freier Luft kann man nach einiger Zeit die Gasentwicklungsflasche vorsichtig öffnen. Der mit dem tiefstehenden Niveaugefäss in Verbindung bleibende Gasometer wird in einem genügend grossen Glasgefäss (Glaswanne 35 cm hoch, 26 cm lang, 16 cm breit) völlig unter Wasser gesetzt; zu seiner Sicherung wurde ein mit Pb-Stücken beschwertes und in der Mitte ausgehöhltes Brett auf den Boden des Glasgefässes gesenkt und der untere abgerundete Theil des Glasbehälters in die nach ihm geformte Ausbuchtung des Brettes eingeführt. Ueber das ganze Glasgefäss wurde, um die im Licht allzu rasch erfolgende Zersetzung des AsH_3 zu hemmen, ein schwarzer Pappkarton gestülpt.

II. Bestimmung des AsH_3-Gehalts in dem Gasgemisch.

Bei allen Versuchen blieb der Gasometer unter Wasser.

Man leitet ungefähr 50 ccm des Gasgemisches durch Gummischlauch- und Capillarrohrverbindung in eine graduirte, von einem Wassermantel umgebene und umgekehrt (die Spitze nach oben) montirte Glashahn-Bürette (*L*). Diese ist mit einem Niveaugefäss verbunden, und beide sind mit einer genügenden Menge concentrirter Kochsalzlösung gefüllt. Durch Tiefstellung des Niveaugefässes und Oeffnen der Verbindungshähne bewirkt man den Uebertritt des Gases. Es ist nöthig, dann einige Zeit vergehen zu lassen, damit sich die Temperatur des Gases und des Wassers ausgleichen kann. Darauf presst man durch Heben des Niveaugefässes eine genau abgelesene Menge des Gasgemisches aus der Bürette in ein Kugelrohr *N*, das an seinem horizontalen Schenkel durch Gummischlauch mit der Bürette verbunden wurde. Das Kugelrohr ist vorher mit einem bestimmten Volumen titrierter ammoniakalischer Silbernitratlösung beschickt. Es ist vortheilhaft, nur soviel AsH_3 überzuleiten, dass die Flüssigkeit nicht ganz aus der oberen Kugel getrieben wird und das Kugelrohr vorsichtig zu schütteln, ehe man die Verbindung mit der Bürette löst. Auf diese Weise wird leicht aller übergeleitete Arsenwasserstoff von der Silberlösung

absorbirt. Das Kugelrohr wird nun eine Stunde lang in einem hohen Becherglase, wo seine beiden Kugeln vom Wasser umspült werden, auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wird von dem grauglänzenden Silberrückstand filtrirt, gut nachgewaschen, das Filtrat mit HNO_3 angesäuert und das nicht gebundene $AgNO_3$ mit $\frac{n}{10}$ KCNS zurücktitrirt.

Nach Reckleben und Lockemann geht diese Reaction in folgender Weise vor sich:

$$H_3As + 8\,(AgNH_3)\,NO_3 + 3\,NH_4OH + H_2O = 8\,Ag + (NH_4)_3\,AsO_4 + 8\,NH_4\,NO_3.$$

Es gelingt nach einiger Uebung leicht, gut miteinander übereinstimmende Werthe auf diese Weise zu erzielen.

Ein Beispiel zur Berechnung des AsH_3 im Gasgemisch sei ausführlich wiedergegeben:

15 ccm AsH_3-Gasgemisch werden in das Kugelröhrchen *N* geleitet, das mit 20 ccm einer ammoniakalischen Silberlösung beschickt ist. Diese enthält in 120 ccm: 100 ccm 3 proc. $AgNO_3$-Lösung und 20 ccm officinelle Ammoniakflüssigkeit.

20 ccm der ammoniakalischen Silberlösung entsprechen 28,5 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$.

Nach dem Erwärmen des Kugelröhrchens wird filtrirt, nachgewaschen und nicht gebundenes Silbernitrat mit $\frac{n}{10}$ KCNS zurücktitrirt.

Gefunden 24,5; somit gebunden 4,0 ccm,

15 ccm AsH_3 banden also 4 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$,

10 „ „ „ „ **2,67** „ $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$.

Es wurden jedesmal drei bis vier solcher Bestimmungen gemacht.

Nach der oben angegebenen Gleichung, die den Vorgang bei der Bindung von AsH_3 und ammoniakalischer Silbernitratlösung darstellt, entspricht:

$$1\ AsH_3\ (78) = 8\ AgNO_3\ (8 \cdot 170)$$

$$\frac{1}{10} \cdot 78\ AsH_3 = 8 \cdot 17\ g\ AsH_3$$

$$\frac{7{,}8}{8}\ AsH_3 = 17\ g = 1\ \text{Liter}\ \frac{n}{10}\ AgNO_3$$

$$0{,}00097\ g\ AsH_3 = 1\ ccm\ \frac{n}{10}\ AgNO_3\text{-Lösung}.$$

Folglich waren in 10 ccm des obigen Gasgemisches 2,67 · 0,00097 = 0,00259 g AsH_3 enthalten.

III. Bestimmung der Absorptionsgrösse verschiedener Flüssigkeiten für AsH_3.

Die eigentliche Aufgabe bestand nunmehr in der Feststellung der Absorptionsenergie der einzelnen im Blute vorhandenen Stoffe.



Zu diesen Versuchen wurden nur Lösungen, Emulsionen oder in einem flüssigen Agens suspendirte Substanzen verwendet. Mit einer solchen Flüssigkeit wurde eine 150—200 ccm fassende Hempelsche Bürette durch Ansaugen mit der Wasserstrahlpumpe gefüllt und alsdann durch ein zweimal gebogenes Capillarrohr und durch Gummischlauch mit dem Capillarrohr des im Wasser befindlichen Gasometers verbunden. Dann stellt man das Niveaugefäss *C* des Gasometers hoch, öffnet den Hahn bei *G* und den Hahn der Hempel-Bürette, und ebenso viele Cubikcentimeter Gas strömen in die Bürette, als Flüssigkeit aus ihr ausfliesst, die in einem Cylinder gemessen wird. Hat man die gewünschte Anzahl ccm Gas eingeleitet, so klemmt man den Gummischlauch an dem Capillarrohr doppelt ab, liest am Cylinder ab, bringt die Hempel-Bürette in eine Schüttelmaschine und schüttelt eine bestimmte Zeit. Dann verbindet man die Bürette mit einem Kugelrohr *M* (Fig. 3), das als Schaumfänger dient, und dieses mit einem Kugelrohr *N*, das mit einem bestimmten Volumen ammoniakalischer Silberlösung gefüllt ist. Die Niveaukugel dieses Systems wird durch Gummischlauch mit der Hempelschen Bürette bei *O* verbunden und mit Wasser gefüllt. Alle Hahnverbindungen sind zunächst geschlossen. Um ein Zurücksteigen einiger Tropfen Silberlösung in den Schaumfänger zu verhindern, ist es sehr wichtig, die doppelten Klemmen an der Bürette nicht eher zu entfernen, bevor man den Hahn des Schaumfängers geöffnet hat. Dann lockert man sehr vorsichtig (!) die Klemmen an der Bürette, und jetzt treibt der Wasserdruck aus dem hochgestellten Niveauglas das Gas durch den Schaumfänger in die Silberlösung. Durch mehrmaliges Heben und Senken des Niveaugefässes kann man sämmtlichen AsH_3 überleiten und durch Schütteln der Silberlösung im Kugelrohr *(N)* den letzten Rest Gas absorbiren. Die im Kugelrohr *(N)* gebundene Silberlösung wird genau so bestimmt wie oben beschrieben.

Wollte man z. B. erfahren, wieviel von 45 ccm des Arsenwasserstoffgemisches durch 105 ccm einer 0,2 proc. $FeSO_4$-Lösung absorbirt werden, so musste man die 45 ccm Gas mit den 105 ccm Lösung in einer Hempelschen Bürette eine bestimmte Zeit schütteln (s. u.) und das nicht Gebundene in 20 ccm der obigen ammoniakalischen Silbernitratlösung leiten. Von dieser Silberlösung wurden 4,7 ccm gebunden. Da 45 ccm Gasmenge $2{,}67 \cdot 4{,}5 = 12{,}0$ ccm $AgNO_3$ entsprechen, so wurden von der Eisensulfatlösung $12{,}0 - 4{,}7 = 7{,}3$ ccm $AgNO_3 \frac{n}{10} = 60{,}8$ pCt. des verwendeten $AsH_3 = 7{,}3 \cdot 0{,}00097 = 0{,}0070$ g AsH_3 gebunden.

Ich gehe nun zur Beantwortung der oben gestellten Frage über: Wo greift der AsH_3 im Blute an?

Zunächst machte ich einige orientirende Vorversuche mit 1. Wasser, 2. physiologischer Kochsalzlösung, 3. den Blutbestandtheilen, die für diese Untersuchungen in Frage kommen, und 4. mit einigen Lipoiden.

Substanz in ccm	AsH_3-Gemisch in ccm	Concentration desselben pro 10 ccm gleich	Schüttel-dauer	Gebunden	
				$AgNO_3 \frac{n}{10}$ in ccm	pCt.
103 Aqua dest.	47	3,1 $AgNO_3 \frac{n}{10}$	10 Min.	8,5	58,0
105 Aqua dest.	45	2,8 „	10 „	8,0	63,2
81 NaCl (0,9 pCt.)	69	2,3 „	5 „	8,4	53,0
112 NaCl (0,9 pCt.)	38	1,43 „	5 „	3,2	59,4
120 NaCl (0,9 pCt.)	30	9,0 „	5 „	12,15	45,0
84 Pferdeserum (völlig klar) . .	66	1,78 „	3 „	4,9	42,0
79 Rinderserum (Hb-haltig) . .	71	1,6 „	5 „	6,4	56,5
107 Rinderserum (Hb-haltig) . .	43	1,6 „	5 „	3,9	57,1
1 g Stromabrei in 102 NaCl (0,9 pCt.) susp.	47	2,2 „	5 „	4,8	46,2
10 g Stromabrei in 110 NaCl (0,9 pCt.) susp.	40	2,2 „	5 „	3,9	48,2
106 Blutkörperchenbrei, mit wenig NaCl versetzt	84	1,78 „	3 „	10,7	71,0
81 reine Pferdehämoglobinlösung, 7,05 pCt. Hb, d. h. 1/2 des normal. Hb-Gehalts enthaltend	69	2,25 „	6 „	12,7	82,0
86 methämoglobinhaltige Hb-Lösung, die 3,5 pCt., d. h. 1/4 des normalen Hb-Gehalts enthält .	64	2,25 „	3 „	10,8	75,2
140 Gänseblut	50	2,15 „	5 Std.	10,8	100,0
112 Schweineblut	38	2,15 „	1/2 „	8,2	100,0
93 Rinderblut	97	1,4 „	5 Min.	11,5	84,7
121 Rinderblut	69	1,65 „	5 „	9,3	81,1
133 Pferdeblut	57	1,86 „	3 „	10,6	91,56
87 mit phys. NaCl verdünnte Eidottermischung	63	2,2 „	20 „	12,4	89,1
128 reines Olivenöl	62	2,2 „	20 „	13,6	100,0
98 unverdünntes Hühnereiweiss .	52	2,2 „	20 „	7,6	66,8

Aus diesen Zahlen geht vorerst hervor, dass vergleichbare Werthe sich nur bei denselben Versuchsbedingungen erzielen lassen: es müssen die zu vergleichenden Lösungen oder Suspensionen mit gleich starkem AsH_3 versetzt und gleich lange geschüttelt werden. Auch auf das Ueberleiten des nicht gebundenen AsH_3 muss man möglichst die gleiche Zeit verwenden. Unter solchen Voraussetzungen genügt es dann, das procentuale Verhältniss zwischen den zu vergleichenden Flüssigkeiten zu berechnen.

Im übrigen ergiebt sich aus den obigen Zahlen, dass sowohl Hämoglobin wie Lipoide in concentrirter Form grosse Affinität zu AsH_3 haben. Um die Verhältnisse so, wie sie im Blute vorliegen, zu bestimmen, ging ich von der Vertheilung der Blutbestandtheile aus, wie sie Abderhalden[1]) angiebt. Ich arbeitete damals mit Pferdeblut. Es enthalten 1000 Theile desselben:

Serum ungefähr 2/3 Theile = 670 (abgerundet)

Hämoglobin a) 166,9 „ b) 125,8 „ } = 141,3 (im Durchschnitt)

Cholesterin a) 0,346 „ b) 0,576 „ } = 0,46 „ „

1) Lehrb. der physiol. Chemie. 1. Aufl. S. 592.

Lecithin	a) 2,913 Theile b) 2,982 „	=	2,948 (im Durchschnitt)
Fett	a) 0,535 „ b) 0,611 „	=	1,146 „ „
Fettsäuren		=	0,395 „ „

Hiernach verglich ich zunächst die Bindungsfähigkeit zwischen den Lipoiden und AsH_3.

In eben genannter Menge gelöst oder suspendirt ergeben sich folgende Verhältnisszahlen zwischen ihnen und ihren Lösungen oder Suspensionsflüssigkeiten. Es binden:

1a)	reiner Aether	= 92 pCt.
b)	Aether + Cholesterin + Lecithin + Fettsäure + Fett	= 91 „
2a)	reines Chloroform	= 87,2 „
b)	Chloroform + Lecithin	= 88,8 „
c)	„ + Cholesterin	= 83,4 „
3a)	Suspension von arabischem Gummi	= 71 „
b)	„ „ „ „ + Lecithin	= 71 „
c)	„ „ „ „ + Cholesterin	= 64 „
4a)	Physiologische Kochsalzlösung	= 63 „
b)	„ „ + Menschenhirnbrei	= 65 „

Aus diesen Zahlen ergiebt sich, dass die Lipoide in der Quantität, wie sie im Blute vorkommen, die Arsenwasserstoffbindung gar nicht zu beeinflussen vermögen. Selbst das Gehirn, ein Organ, das bekanntlich sehr reich an Lipoiden ist, vermochte nicht mehr zu binden als seine Suspensionsflüssigkeit.

Auch Stroma in den verschiedensten Concentrationen ergab im Verhältniss zu seiner Suspensionsflüssigkeit im Maximum nur + 5 pCt. Diese liegen noch innerhalb der Fehlergrenze der Methode.

Ferner banden:

	geschüttelt	übergeleitet	
120 ccm NaCl (0,9 proc.) + 30 ccm AsH_3-Gemisch	5 Min.	10 Min.	43,63 pCt.
120 „ einer 67 proc. Serumlösung in NaCl (0,9 proc.) + 30 ccm desselben AsH_3-Gemisches	5 „	10 „	44,34 „

Also auch hier war keine Differenz in der Bindung zu erzielen.

Ganz anders lauteten die Resultate, als ich Hämoglobin prüfte:

	geschüttelt	übergeleitet	
120 ccm rein physiol. NaCl. + 30 ccm AsH_3	5 Min.	10 Min.	**43,68** pCt.
120 „ einer 14,1 proc. Pferdehämoglobinlösung in NaCl + 30 ccm desselben AsH_3	5 „	10 „	**81,75** „

Dieses letzte Ergebniss, das bei wiederholten Versuchen immer wieder sicher gestellt wurde, beantwortet die ganze Frage. Es kann demnach als erwiesen angenommen werden, dass von allen Blutbestandtheilen, die hier in Frage kommen, das Hämoglobin allein den Arsenwasserstoff energisch zu binden vermag.

Das zu diesen und den früheren Versuchen verwendete Stroma wurde



theils nach Hoppe-Seyler, Piettre und Vila[1]), theils nach Sachs-Ehrlich und Pascucci[2]) bereitet, das Hämoglobln nach E. Letsche[3]) dargestellt (3 Mal umcrystallisirt) oder von E. Merck bezogen. Nur solches Hämoglobin kam bei den Analysen zur Verwendung, das, frei von Methämoglobin, ein reines Hämoglobinspectrum zeigte. Das Stroma war einige Male graubraun, einige Male aber auch rotbraun gefärbt, und dieser rotbraune Ton, der wahrscheinlich von Spuren fest eingeschlossenen Hämoglobins herrührte, änderte sich auch trotz vielen Waschens nicht. Man muss bei dem Stroma deshalb mit kleinen Hämoglobinverunreinigungen rechnen.

Die Frage lag nahe: Ist es das geschlossene Molekül des Hämoglobins als solches, oder ist es auch hier, wie z. B. bei der Kohlenoxydvergiftung, der Hämatinkern, der den AsH_3 bindet? Ich stellte, um mir hierüber Klarheit zu verschaffen, Hämatin nach Küster[4]) und das ihm sehr nahestehende Rohhämin nach Schalfejeff[5]) in der Modification nach Nencki und Zaleski rein dar. Vom Hämin erhielt ich völlig gleichmässige, scharfkantige Krystalle, vom amorphen Hämatin eine Lösung mit typischem Spectrum. Ich löste beide Präparate in verdünnter Lauge (1 : 500), und nun banden unter sonst gleichen Bedingungen mehr AsH_3 als ihr Lösungsmittel:

Hämin	in 0,15	procentiger	Lösung	. . . . + 14	pCt.
Hämatin	„ 0,8	„	„	. . . . + 17	„
„	„ 0,15	„	„	. . . . + 22	„
„	„ 0,1	„	„	. . . . + 26	„

Diese letzten Zahlen besonders sprechen für ein starkes Bindungsvermögen zwischen AsH_3 und Hämatin.

Noch auf eine andere Weise versuchte ich die Frage zu lösen, ob AsH_3 sich mit dem Hämatin des Hämoglobins verbindet. Es ist bekannt, dass Kohlenoxyd sich am Hämatintheil des Hämoglobins anfügt. Wenn AsH_3 auch das Bestreben zeigte, sich an dieser Stelle zu verankern, so müsste in einem mit CO möglichst gesättigten Blute für AsH_3 viel weniger Platz sein als in einem normalen, d. h. die Bindungsfähigkeit zwischen einem stark CO-haltigen Blute und AsH_3 müsste geringer sein als die mit einem CO-freien Blute. Und das ist nun thatsächlich der Fall, wie folgende Versuche zeigen:

1a) 110 ccm Blutkörperchenmischung (1 + 19 NaCl, 0,9proc.) + 40 ccm AsH_3.
5 Min. geschüttelt, 10 Min. in Berührung: Gebunden **38,8** pCt.

1b) 110 ccm Blutkörperchenmischung (1 + 19), die möglichst viel CO absorbirt enthielt, + 40 ccm AsH_3.
5 Min. geschüttelt, 10 Min. in Berührung: Gebunden **24,6** pCt.

2a) 120 ccm reines, unverdünntes Ochsenblut + 30 AsH_3.
5 Min. geschüttelt, 10 Min. übergeleitet: Gebunden **64,48** pCt.

1) Compt. Rend. Bd. 143. S. 787.
2) Hofmeister's Beiträge. Bd. 2. S. 129 und Bd. 6. S. 543.
3) Abderhalden, Handb. der biochem. Arbeitsmethoden. Bd. 5. S. 203.
4) Ebenda. Bd. 2. S. 622.
5) Ebenda. Bd. 2. S. 613.



2b) 120 ccm unverdünntes, stark CO-haltiges Ochsenblut + 30 AsH_3.
5 Min. geschüttelt, 10 Min. übergeleitet: Gebunden **46,27** pCt.

Nach diesen Erfahrungen müsste auch die Hämolyse zwischen reinem Blut + AsH_3 gegenüber CO-haltigem Blut + AsH_3 eine Veränderung erleiden, und auch dies lässt sich im Versuch demonstriren:

1. Kaninchenblut.

Je 5 ccm einer 5procentigen, gewaschenen Blutkörperchenmischung wurden steigenden Quantitäten einer NaCl- + AsH_3-Lösung zugesetzt, die 8,1 mg AsH_3 in 120 ccm enthielt. Vor dem Blutzusatz wurden die Volumina durch physiologische Kochsalzlösung auf 10 ccm ergänzt. (Das ⌶ bedeutet den Eintritt der Hämolyse.)

a) CO-freies Blut: 1, 4, 7, 10 (Tropfen) 1,0, 1,5; ⌶ 2, 3, 5, 7, 10 (ccm) NaCl + AsH_3

b) CO-haltiges Blut: 1, 4, 7, 10 (Tropfen) 1,0, 1,5, 2, 3, 5, 7; ⌶ 10 (ccm) NaCl + AsH_3

2. Kaninchenblut. Dieselbe NaCl- + AsH_3-Lösung.

a) CO-freies Blut: 1, 4, 7; ⌶ 10 (Tropfen) 1,0, 1,5, 2, 3, 5, 7, 10 (ccm)

b) CO-haltiges Blut: 1, 4, 7, 10 (Tropfen) 1,0, 1,5, 2, 3; ⌶ 5, 7, 10 (ccm)

3. Rinderblut. Dieselbe NaCl- + AsH_3-Lösung.

a) CO-freies Blut: 1, 4, 7, 10 (Tropfen) ⌶ 1,0, 1,5, 2, 3, 5, 7, 10 (ccm)

b) CO-haltiges Blut: 1, 4, 7, 10 (Tropfen) 1,0, 1,5, 2, 3, 5, 7; ⌶ 10 (ccm)

Es zeigen somit diese Versuche, dass das CO-Blut eine erschwerte Hämolyse durch AsH_3 erleidet. Dass letztere schliesslich doch eintritt, möchte ich als Verdrängungserscheinung durch Massenwirkung grosser AsH_3-Dosen deuten.

Es lässt sich also mit Sicherheit annehmen, dass es die Hämatincomponente des Hämoglobins ist, die Arsenwasserstoff bindet.

Auf diesem einmal betretenen Wege versuchte ich noch einen Schritt vorwärts zu kommen und festzustellen, ob die Gegenwart des Eisens im Hämatin es bedingt, dass die Bindung von AsH_3 hier so intensiv erfolgt. Ich griff zurück auf die Erfahrungen, die Reckleben und Lockemann in Bezug auf Absorption von AsH_3 durch Eisensalze gemacht hatten. Diese Autoren stellen folgende Beziehungen fest: „Ferrisalze. Eine neutrale Lösung von Eisenchlorid wirkte sehr langsam. Nach einstündigem Schütteln erlitt ein 25 procentiges Gas nur eine Abnahme von $1^1/_2$ pCt. In saurer Lösung war die Absorption bedeutend schneller, aber nach vierstündigem Schütteln immer noch nicht quantitativ. Eine alkalische Ferritartratlösung zeigte nur eine ganz geringe Gasabsorption und eine dunklere Färbung der Lösung“.

Auch ich versuchte mit verschiedenen Ferri- und Ferrosalzen eine Bindung zu erzielen, und erhielt dabei die nachstehenden Werthe:

Im Vergleich zu seinem Lösungsmittel (NaOH in H_2O 1 : 500)

absorbirt	1,5	proc. Ferratin Schmiedeberg (frisches Präparat) . . .	+ 2	pCt.
„	0,15	„ „ „ „ „ . . .	0	„
„	0,24	„ $FeSO_4$-Lösung	+ 1	„
„	2,4	„ „	+ 3	„
„	0,2	„ Liq. Ferri oxyd. dialysat. (Schering) = 0,01 Fe .	0	„
„	2,0	„ „ „ „ „ „ = 0,1 Fe .	+ 4,8	„
„	20,0	„ „ „ „ „ „ = 1,0 Fe .	0	„

Sowohl Eisensulfat wie Liq. Ferri oxydati dialysati konnten nur in saurer Lösung geprüft werden, da schon bei neutraler Reaction das Eisen fällt. Ich versuchte ferner mit einigen ganz ungiftigen Cyan-Eisenverbindungen Erfolg zu erzielen und schüttelte 5 Minuten:

1) 130 ccm $2^1/_2$ proc. Kal. Ferricyanid in H_2O + 20 ccm AsH_3. Gebunden: 56 pCt.
2) 130 „ $2^1/_2$ proc. „ Ferrocyanid „ „ + 20 „ „ „ 42 pCt.
3) 130 „ $2^1/_2$ proc. Berl. Blau (Suspension) + 20 „ „ „ 58,4 pCt.
4) 130 „ H_2O dest. + 20 „ „ „ 52,0 pCt.

Dagegen ergab

5) 130 „ $2^1/_2$ Nitroprussidnatrium + 20 „ „ „ 99,6 pCt.

Beim Schütteln dieses letzten Präparates mit Arsenwasserstoff fiel ein fester Körper aus, in dem durch qualitative Analyse sowohl As wie Fe nachgewiesen werden konnte. Ich lasse es nun völlig dahingestellt, ob die starke Bindung im Nitroprussidnatrium durch das Fe allein oder auch durch die NO-Gruppen erfolgte (weitere Untersuchungen in dieser Richtung habe ich noch nicht ausgeführt). Ein eigenes Bewenden muss es doch mit dem Bluteisen haben, das zeigt deutlich folgender Vergleich: Ich hatte oben vom

Hämin: $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$ in alkalischer Lösung + 14 pCt. Bindung,
Hämatin: $C_{34}H_{33}O_5N_4Fe$ „ „ „ + 26 pCt. „

im Vergleich zum Lösungsmittel erhalten. In demselben Lösungsmittel löste ich nun Hämatoporphyrin $C_{34}H_{38}O_6N_4$, das ich mir frisch nach **Eschbaum**[1]) in einwandfreier Weise bereitet hatte, und verglich beide Lösungen. Es band:

Hämatoporphyrin in	1 proc.	Lösung (gelöst in NaOH	1 : 500)	+ 3 pCt.
„ „	1 proc.	„ „ „ „	1 : 500)	0
„ „	0,1 proc.	„ „ „ „	1 : 500)	+ 4 pCt.
„ „	0,1 proc.	„ „ „ „	1 : 500)	+ 3 pCt.

Es lässt sich also zwischen dem eisenfreien Hämatoporphyrin und dem eisenhaltigen Hämatin ein Unterschied in der Bindungsfähigkeit bis zu 26 pCt. erzielen.

Ich folgere aus alledem: AsH_3 bindet sich mit der Hämatincomponente des Hämoglobins; der Eisengehalt derselben ist bei dieser Bindung von entscheidender Bedeutung.

Das Bindungsvermögen verschiedener Blutarten gegenüber AsH_3 ist nicht sehr differirend. Das zeigen folgende Zahlen:

1) Apotheker-Ztg. 1909. Nr. 45.



Blutart in ccm	AsH_3 in ccm	Concentration des AsH_3	Schüttel-dauer	Gebunden
120 Hundeblut	30	10 ccm AsH_3 =	3 Min.	84,6 pCt.
120 Kaninchenblut	30	4,1 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$	3 „	76,0 „
120 Pferdeblut	30		3 „	76,0 „
65 Pferdeblut + 65 NaCl (0,9 pCt.)	20	10 ccm AsH_3 =	5 „	75,8 „
65 Rinderblut + 65 NaCl (0,9 pCt.)	20	9,5 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$	5 „	71,6 „

Galle band etwas mehr wie physiol. Kochsalzlösung, aber weniger wie Blut. Bei gleicher Concentration des AsH_3, gleichen Mengen desselben und der zu prüfenden Lösungen und gleicher Schütteldauer ergab sich für Kochsalzlösung: 45 pCt., frische Rindergalle + NaCl (0,9 pCt.) āā: 56 pCt. und Rinderblut + NaCl (0,9 pCt.) āā: 72 pCt.

Die Concentration der Galle spielt aber bei dieser Analyse eine wichtige Rolle.

IV.

Ich ging sodann zu Versuchen über, durch die ich eine Entgiftung des AsH_3 im Blute herbeiführen wollte. Auf drei Wegen versuchte ich hier vorwärts zu kommen. Zunächst rechnete ich mit der Möglichkeit, dass Cholesterin, welches die Saponinhämolyse zu hemmen vermag, hier vielleicht die grosse Bindungsfähigkeit zwischen Blut und AsH_3 herabdrücken könnte, obgleich es selbst AsH_3 nicht bindet. Eine früher gefundene, oben angegebene Zahl, in der Cholesterin in Aether gelöst, weniger als reiner Aether den Arsenwasserstoff bindet, rieth zu diesem Versuche. Ein Erfolg war aber auf diese Weise nicht zu erzielen.

Ferner war es von Interesse, zu erfahren, ob geeignete, oxydirende Mittel, von denen eine schnelle Ueberführung des AsH_3 in As_2O_3 anzunehmen und somit auf diesem Wege eine Entgiftung zu erwarten war, den Arsenwasserstoff energisch binden würden. (Die hier in Frage kommenden Mengen As_2O_3 sind im Verhältniss zu den entsprechenden Dosen AsH_3 als beträchtlich weniger giftig zu bezeichnen.) Frühere Versuche von Walko über „Entgiftung durch oxydirende Agentien"[1]) ergeben als bestes derselben die Jodsäure. Da diese zu biologischen Zwecken nicht in Betracht kommen konnte, hielt ich als Vertreter der Jodverbindungen Jodipin als besonders geeignet. Aber Jodipin und AsH_3 haben keine grosse chemische Affinität zu einander, wie aus folgenden, unter gleichen Bedingungen gewonnenen Zahlen zu ersehen ist:

1) 130 ccm einer Jodipinemulsion 10proc. (20,0 Jodipin, 10,0 Gummi ad 200,0 ONaCl 0,9 proc.)
+ 20 ccm AsH_3: Gebunden 77,3 pCt.

2) 130 ccm einer Emulsion aus 20 g Sesamöl, 10,0 Gummi ad 200,0 NaCl 0,9 proc.
+ 20 ccm AsH_3: Gebunden 87,9 pCt.

Schliesslich suchte ich noch Substanzen, die, gleichviel auf welcher Basis, AsH_3 mindestens ebenso stark oder noch stärker zu binden vermochten als das Blut. Reckleben und Lockemann hatten die grösste Bindungsfähigkeit zwischen den Schwermetallen und AsH_3 bei Ag und Hg gefunden. Sie benutzten aber anorganische Verbindungen, in denen

1) Arch. intern. du Pharmakodynamie. Bd. IV. S. 311.

das Metall als Ion vorhanden war. Anschliessend hieran versuchte ich einige neuere organische Silberpräparate, die ich für eventuelle therapeutische Verwerthung geeignet hielt, und zwar: Novargan, Protargol und Collargol, und stellte folgende Bindungsverhältnisse fest:

	geschüttelt	in Berührung	gebunden
105 ccm Aq. dest. + 45 ccm AsH_3	10 Min.	20 Min.	57,7 pCt.
105 „ 2proc. Novarg. + 45 „ „	10 „	20 „	100,0 pCt.
105 „ 2proc. Protarg. + 45 „ „	5 „	10 „	100,0 pCt.
105 „ 2proc. Collarg. + 45 „ „	5 „	10 „	100,0 pCt.

Novargan schied aus, da sich in dem von mir geprüften Präparate noch die Schwefelwasserstoffreaction von ionisirtem Silber nachweisen liess. Protargol zeigte keine Spur von ionisirtem Metall, verursachte aber bei intravenöser Injection — und nur eine solche Medication verspräche bei dem so schnell und heftig wirkenden Gase Aussicht auf Erfolg — hämorrhagische Nephritis. Dieses Silberpräparat musste deshalb auch aufgegeben werden. Dagegen hatte ein frisches (sehr wichtig!) Collargol alle Eigenschaften, die für die Möglichkeit einer Bindung im Thierkörper in Betracht kommen: Es enthält 1. kein ionales Ag, 2. reisst es AsH_3 heftig an sich, 3. das Product zwischen dem colloidalen Collargol und AsH_3 ist wieder eine colloidale Substanz, aus der sich keine Spur Niederschlag abscheidet und die somit eine Emboliegefahr völlig ausschliesst, und 4. vertragen die Thiere (Kaninchen) Collargol in verhältnissmässig grösseren Dosen recht gut. Die Resultate, die ich bei drei Versuchen erhielt, zeigten aber die Unmöglichkeit der vitalen Arsenwasserstoffentgiftung auf diesem Wege.

3. 7. 12.

I. 1 Kaninchen 1900 g bekommt intravenös
12 ccm 2proc. Collargollösung = 0,24 g Collargol und
51 „ NaCl (0,9 pCt.), in denen 0,0032 g AsH_3 suspendirt sind.

II. Das Controlthier bekam auch 51 ccm der AsH_3-Lösung = 3,2 mg AsH_3 ohne Collargol.

Verlauf der Versuche:

Thier I[1])						Thier II[1])			
AsH_3-Lösung		Collargollösung		Hämolyse		AsH_3-Lösung		Hämolyse	
Injicirt nach	ccm	Injicirt nach	ccm	nach		Injicirt nach	ccm	nach	
		1 Min.	1						
1 Min.	10					1 Min.	10	1 Min.	0
		10 „	2	1 Min.	0				
18 „	10					18 „	10	18 „	0
		30 „	2	22 „	0				
53 „	11					42 „	11	42 „	0
		56 „	2	43 „	0				
73 „	10					64 „	10	64 „	+[2])
		74 „	1,5	62 „	0				
94 „	10					84 „	10	94 „	+
		95 „	2,0	83 „	+[2])				
		105 „	1,5	97 „	+				

Exitus am 4. 7. früh 10 Uhr 20 Min. Exitus am 5. 7. früh gegen 8 Uhr.

1) Harn frei von Albumen. — 2) Blut im Harn.





Bei der Section zeigten die Nieren das Bild schwerster hämorrhagischer Nephritis. Auffallend war, dass zweimal das mit Collargol behandelte Thier früher einging als das Controlthier. Ein Nutzen ist somit von Collargol nicht zu erwarten.

Nächst dem Silber bindet das Quecksilber nach Reckleben und Lockemann den Arsenwasserstoff am besten. Für unsere Versuche scheiden aber die meisten Hydrargyrumverbindungen von Anfang an schon aus, da sie intravenös wegen ihrer Giftigkeit oder Unlöslichkeit nicht zu brauchen sind. Nur ein neueres, milder wirkendes Hg-Präparat, das Calomelol, kam in Frage. Es enthielt aber, wie die SH_2-Probe ergab, freie Hg-Ionen, und so erübrigten sich weitere Versuche mit dieser Substanz.

Ich füge hier noch einige Zahlen ein, die das Absorptionsverhältniss des Arsenwasserstoffes mit folgenden Verbindungen angeben:

	1. Aqua dest.	54,2 pCt.,
gelöst in Aqua dest.	2. Lithiumchlorid (10 pCt.) . . .	57,3 „
	3. Aluminiumsulfat (10 pCt.) . .	58,2 „
	4. Zinksulfat (10 pCt.)	62,3 „
	5. Cadmiumchlorid (10 pCt.) . .	86,2 „ !
	6. Natriumsulfat (10 pCt.) . . .	50,0 „
	7. Calciumchlorid (10 pCt.) . . .	63,0 „
	8. Magnesiumsulfat (10 pCt.) . .	64,0 „
	9. Chloralhydrat (10 pCt.) . . .	65,0 „

Theilweise waren diese Substanzen gewählt in der Absicht, sie physiologisch zu verwerthen, theilweise aus rein chemischem Interesse. Das grösste Bindungsvermögen zeigte hier das Cadmiumsalz. Dieses kommt aber therapeutisch nicht in Frage. Die übrigen Verbindungen wiesen im Vergleich mit der Absorptionszahl des Wassers nur Unterschiede innerhalb der Fehlergrenze auf.

Wirklich brauchbare Bindungswerthe zeigte von den Körpern, die für pharmakologische Prüfungen in Frage kommen, nach meinen Erfahrungen nur das Collargol. Gelang es mir auch nicht, mit diesem Silbersalz eine Entgiftung des AsH_3 im Thierkörper durchzuführen, so reicht eine neutrale 40proc. (NH_3-freie) $AgNO_3$-Lösung sehr wohl aus, als Prophylacticum zu dienen.

A. 7. 8. 12. Kaninchen, 1800 g. Das tracheotomirte Thier athmet durch ein Müller'sches Ventil aus einer vorgelegten Flasche, in der sich NaCl (0,9 pCt.) und darin gelöst AsH_3 in bestimmter Menge befindet. Zwischen dem Müller-schen Ventil und der AsH_3-Lösung werden noch 2 Flaschen mit 40proc. $AgNO_3$-Lösung eingeschaltet. Die verbindenden Glasröhren tauchen nur ganz wenig in die Lösungen ein, sodass das Thier ganz leicht durch dieses System von 4 Flaschen athmet.

12. 8. 12. Thier lebt, war die ganze Zeit über munter. Harn wird spontan entleert, frei von Albumen.

B. Controlthier. 7. 8. 12, 6 Uhr 30 Min. Abends. Kaninchen, 1870 g. Das tracheotomirte Thier athmet die gleiche Menge AsH_3 wie das vorige, aber die Arsenwasserstoff + NaCl enthaltende Flasche ist direct mit dem Müller'schen Ventil verbunden; die Silberlösungen sind ausgeschaltet. Beide Thiere athmen 10 Minuten durch das System.

8. 8., früh 8 Uhr 30 Min. Thier sitzt ruhig im Käfig, es hat nicht gefressen; kein Tropfen Harn ist auszupressen.

10 Uhr 15 Min. Thier zeigt Schwächeerscheinungen. Leichte Bewegungen des Kopfes nach einer Seite. Es kann sich nur schwer im Gleichgewicht halten.

10 Uhr 30 Min. Dyspnoe. 10 Uhr 45 Min. Exitus.

Section: Völlige Anurie, kein Tropfen Harn oder Blut in der Blase. Nieren tief schwarz verfärbt; Zeichnung völlig verstrichen. Blut dünn, lackig.

Der so auffallende Unterschied zwischen der starken Bindung von Collargol und AsH_3 in vitro und dem völligen Versagen einer Collargolentgiftung in vivo bei Arsenwasserstoffvergiftung legt die Frage nahe, ob es nach Eingabe von AsH_3 ins Blut sich dort dauernd überhaupt um freien AsH_3 handelt, oder ob man es hier mit anderen As-Verbindungen zu thun hat.

Die folgenden Versuche gaben hierüber Aufklärung:

19. 7. 12. 1. 120 ccm Kaninchenblut werden mit 30 ccm AsH_3 10 Minuten geschüttelt; nach 15 Minuten wurde das nicht gebundene Gas in Silbernitrat geleitet, sofort durch das Blut ein Kohlensäurestrom geschickt, um jede nachträgliche Oxydation zu verhindern und in einer mit Silbernitrat vorgelegten Drechsel'schen Flasche geprüft, ob eine Schwärzung der Silberlösung erfolgt. Die Lösung blieb völlig klar und unverändert, ein Beweis, dass freier AsH_3 nicht mehr vorhanden war. Auch ein mit 50proc. $AgNO_3$-Lösung befeuchtetes Stück Fliesspapier, das über ein dieses Blut enthaltendes Becherglas gelegt wurde, zeigte nicht die Gutzeit'sche Reaction.

2. 120 ccm physiol. Kochsalzlösung + 30 ccm AsH_3, ebenso behandelt wie obiges Blut. Es entsteht hier in der Silberlösung der Vorlage ein dicker, schwarzer Niederschlag; die Gutzeit'sche Reaction ist hier sofort stark positiv.

Versetzt man nun das Kaninchenblut von Versuch 1 mit $Zn + HCl$, so tritt jetzt auch die Gutzeit'sche Probe stark positiv auf. Diese Erscheinungen besagen, dass beim Zusammentreffen von Blut und AsH_3 sehr bald eine Oxydation des AsH_3 erfolgt oder eine Umwandlung in eine Verbindung, die durch ein reducirendes Mittel (H_2) wieder in AsH_3 übergeführt wird. Man nimmt dasselbe Schwinden freien Arsenwasserstoffs wahr, wenn man ein Kaninchen mit AsH_3 vergiftet, sofort verblutet und das Blut direct anschliessend in der eben beschriebenen Weise prüft. Ich lasse es völlig dahingestellt, ob es sich bei diesem veränderten (oxydirten) Arsenwasserstoff um eine Complexverbindung, um Arsensäure, um arsenige Säure oder eine sonstige Zwischenstufe handelt. Sicher ist, dass eine Oxydation vor sich geht. Hierdurch erklärt sich auch die Ergebnisslosigkeit aller meiner Entgiftungsversuche. Ich habe Arsenwasserstoff im Thierkörper entgiften wollen und hatte es garnicht mehr mit Arsenwasserstoff zu thun.

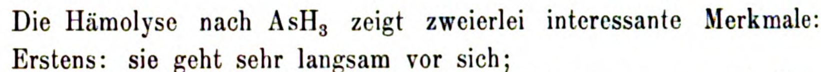
Aus diesen Beobachtungen lässt sich schliessen:

Aufnahme und Bindung des AsH_3 im Blute erfolgen sehr schnell aufeinander, und zwar Letztere zu einer Substanz, die entweder eine oxydative Stufe oder eine Complexverbindung darstellt.

Diesen ganzen Vorgang will ich als 1. Phase der AsH_3-Vergiftung bezeichnen.

Die 2. Phase dieser Intoxication geht langsam vor sich und endet mit der Hämolyse.




Die Hämolyse nach AsH_3 zeigt zweierlei interessante Merkmale:

Erstens: sie geht sehr langsam vor sich;

Zweitens: an ihrer Scala lassen sich drei Gruppen unterscheiden:

a) bei Zusatz ganz geringer Mengen AsH_3 tritt weder Hämolyse noch Verfärbung des Blutfarbstoffes ein;

b) bei Zusatz etwas grösserer Mengen tritt Hämolyse theils ohne, theils mit Verfärbung des Blutfarbstoffes ein;

c) bei Zusatz noch grösserer Mengen tritt keine Hämolyse ein. Der Blutfarbstoff wird jetzt gefällt und braun bis graugrün verfärbt.

Bezüglich des ersten Punktes möchte ich bemerken, dass man beim Schütteln von Blut mit physiologischem $NaCl + AsH_3$ nie sofort eine Lyse erhält. Erst nach zwei bis drei Stunden tritt dieselbe ein; nimmt man gewaschene Blutkörperchen, so geht die Lyse manchmal etwas schneller vor sich; $^3/_4$—1 Stunde vergeht aber auch hier. Vergiftet man ein Thier mit einer sicher tödtlichen, aber nicht übermässig concentrirten Dosis AsH_3 und entnimmt darauf nach je 5 Minuten eine Blutprobe aus einer Carotis und centrifugirt dieselben jedesmal gleich nach der üblichen Verdünnung, so erhält man noch nach 30 Minuten über einem scharf abgesetzten Sediment eine wasserhelle Flüssigkeit, keine Lyse. Setzt man mit anderen gleichzeitig entnommenen Blutproben in derselben Verdünnung eine hämolytische Scala an, so erhält man zunächst lauter trübe Mischungen, nach zwei bis drei Stunden aber lässt sich feststellen, dass schon in der Probe, die 10 Minuten nach der Vergiftung entnommen wurde (manchmal noch früher), Hämolyse eingetreten ist. Auch in den Sedimenten der oben erwähnten Centrifugirglasproben beginnt nach zwei bis drei Stunden eine Lyse. Diese Beobachtungen lehren, dass die Hämolyse im Blutkörperchen sehr bald nach der Vergiftung vorbereitet wird, dass aber bis zum Austritt des Hämoglobins eine gewisse Latenzzeit vergeht.

Was den zweiten Punkt der AsH_3-Hämolyse anbetrifft, so sei noch erwähnt, dass das Spatium von AsH_3-Concentrationen in der hämolytischen Scala, das Hämolyse erzeugt, nicht sehr umfangreich ist. In dieser Scala nimmt man, wie oben schon erwähnt, beim Zusammentreffen mit grösseren Mengen AsH_3 eine Verfärbung des Blutfarbstoffes zu Braun bis Graugrün wahr. Auch beim Schütteln grösserer Mengen AsH_3 besonders mit arteriellem Blute in der Hempelbürette sieht man, wie AsH_3 momentan eine sehr starke Dunkelfärbung hervorruft. Der Uebergang des Blutfarbstoffes in Graugrün erinnert an die Verfärbung, die beim Einwirken von SH_2 auf Blut sich bildet. Man nennt den hierbei entstandenen Körper Sulf-Methämoglobin; dieser zeigt ein typisches Spectrum.

Eine Veränderung des Blutspectrums nach Einwirkung von AsH_3 konnte bisher noch nie beobachtet werden. Auch ich erhielt bei meinen ersten Versuchen in dieser Richtung, wenn ich Blut mit Arsenwasserstoff schüttelte und einen Tropfen des Blutes sodann vorsichtig mit ausgekochter physiologischer Kochsalzlösung mischte, stets ein reines Oxyhämoglobinspectrum. Die obigen Versuche hatten nun gezeigt, dass AsH_3 schon ganz kurze Zeit nach der Berührung mit Blut sich als

solches nicht mehr nachweisen lässt, vorausgesetzt, dass das Blut im Ueberschuss vorhanden ist. In einem derartigen Blute, wie es bei forensischen Fragen z. B. fast immer vorliegt, lässt sich folglich auch ein Arsenwasserstoffspectrum nicht erwarten. Will man die Existenz eines solchen überhaupt in Erwägung ziehen, so konnte man sein Erscheinen nur dann erhoffen, wenn AsH_3 und Blut im Augenblick ihres Zusammentreffens beobachtet werden können oder wenn ein Ueberschuss von AsH_3 vorhanden ist. Unter solchen Bedingungen lässt sich nun thatsächlich ein constantes Spectrum erzielen. Am einfachsten erhält man es, wenn man einen Tropfen Blut mit ungefähr 5—10 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung mischt, die reichlich Arsenwasserstoff absorbirt enthält. Hierbei erfolgt momentan eine Verfärbung der Flüssigkeit zu einer trüben schokoladenbraunen bis graugrünen Mischung, ausserdem sieht man dann einen starken Streifen (ähnlich dem des reducirten Hämoglobins) in Grün und einen deutlichen an der Grenze von Roth und Gelb. Dieser letztere Streifen ist immer im Spectrum zu sehen, wenn AsH_3 mit Blut (verschiedene Blutarten wurden darauf geprüft) oder mit einer Hämoglobinlösung zusammentrifft. Lässt man eine solche Mischung ruhig stehen, so ist noch nach 24 Stunden dasselbe Spectrum vorhanden; schüttelt man jedoch die Flüssigkeit mit Luft, so treten an Stelle des einen starken grünen Streifens zwei dünnere, scheinbar Oxyhämoglobinstreifen. Der rothe Streifen bleibt deutlich bestehen.

Bläst man aus einer physiologischen NaCl-Lösung, die AsH_3 stark absorbirt hat, dieses Gas völlig aus und stellt dann mit Blut eine spectroskopische Prüfung an, so sieht man reines Oxyhämoglobinspectrum. Die jetzt noch in dieser Natriumchloridlösung enthaltene As-Verbindung (Oxydationsstufen oder Complexverbindungen) vermag also nicht im Roth einen Streifen zu erzeugen; dieser hängt von der Anwesenheit des freien AsH_3 ab.

Er verschwindet sofort, wenn man NH_3 zur Blutmischung giebt (die beiden Oxyhämoglobinstreifen sind noch schwach sichtbar); bei Zusatz von $(NH_4)_2S$ wird der Streifen im Roth schwächer, aber er verschwindet nicht ganz; im Grün ist der Streifen des reducirten Hämoglobins sichtbar. Einige Male erschien nach Zusatz von KOH der Streifen des reducirten Hämatins im Grün, aber nicht regelmässig. Es ähnelt dieses Spectrum also in mancher Hinsicht dem des Sulfmethämoglobins. Ob unser Spectrum auf eine entsprechende Weise sich bildet, oder ob es als Zersetzungsproduct des Hämoglobins aufzufassen ist, lasse ich dahingestellt. Sicher ist, dass es constant eintritt. In allen 6 Blutarten, die ich daraufhin untersuchte, war es jedesmal deutlich zu sehen.

Ich fasse meine Ergebnisse in folgende Worte zusammen:

1. Von allen Blutbestandtheilen bindet allein das Hämoglobin den Arsenwasserstoff energisch; die Hämatincomponente des Hämoglobins ist an dieser Bindung stark betheiligt. Wahrscheinlich ist das Eisen des Hämatins bei dieser Bindung von entscheidender Bedeutung.



2. AsH_3 wird im Blut sehr bald oxydirt oder in eine Complexverbindung verwandelt und lässt sich ganz kurze Zeit nach der Aufnahme im Blute nicht mehr nachweisen.
3. Die Zersetzung des Blutes durch Arsenwasserstoff erfolgt in 2 Phasen: Die erste Phase besteht in Aufnahme, Bindung und Bildung einer Oxydationsstufe oder einer Complexverbindung. Die zweite Phase beansprucht längere Zeit; sie endet mit der Hämolyse.
4. Die Hämolyse durch AsH_3 in vitro tritt erst nach längerer Zeit ein; sie ist zum Theil von einer Entfärbung des Blutfarbstoffes begleitet.
5. Es lässt sich extra corpus beim Zusammentreffen von AsH_3 und Blut ein constantes Spectrum nachweisen. Dieses zeigt eine gewisse Aehnlichkeit mit dem des Sulfmethämoglobins.

XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau
(Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Pohl).

Zur Wirkungsweise des Atophans.

Von

Joh. Biberfeld.

Die Anschauungen über den Mechanismus der Atophanwirkung sind gegenwärtig noch nicht geklärt. Um die wichtigsten Aeusserungen hierüber anzuführen[1]), so vertritt Weintraud die Ansicht, dass die Vermehrung der Harnsäureausscheidung durch eine Aenderung der Nierenthätigkeit zu Stande komme; Atophan lasse das Nieren-„Filter" durchlässiger werden. Eine Zunahme der im Körper vorhandenen Harnsäure bewirke das Mittel nicht. Starkenstein hält umgekehrt gerade eine solche Zunahme für die Hauptsache; Atophan beschleunigt nach ihm den Purinstoffwechsel derart, dass unter seiner Einwirkung Nucleinmaterial, das zum Zerfall reif ist, schneller zum Abbau und zur Ausscheidung kommt.

Die weitere experimentelle Bearbeitung der strittigen Frage ist nun am Thiere ohne Weiteres nicht gut ausführbar, da wir ja durch die Wiechowski'schen Arbeiten den principiellen Unterschied im Purinstoffwechsel zwischen Mensch und Thier kennen gelernt haben und beim Thiere eine Steigerung der $\overline{U}$-Ausscheidung durch Atophan nicht vorhanden ist; jedes an den gewöhnlichen Versuchsthieren gewonnene Resultat ist daher für die Erklärung der therapeutischen Wirkung nur beschränkt werthvoll. So verschieden aber auch der Nucleinstoffwechsel ist, die Function der Niere ist beim Thiere sicherlich nicht principiell anders als beim Menschen; deshalb habe ich eine Reihe von Versuchen an Thieren angestellt, hauptsächlich nur in Beziehung auf die Frage, ob Atophan die Niere specifisch beeinflusse; daran habe ich einige Versuche über das Schicksal der Phosphorsäure unter Atophanwirkung angeschlossen.

I.

Selbst wenn man mit Weintraud dem Atophan eine „specifische" Beeinflussung der Niere zuschreiben will, so wird man doch noch nicht ohne Weiteres bereit sein anzunehmen, dass diese Beeinflussung nur den einen Purinkörper, die Harnsäure, treffe; man wird vielmehr erwarten dürfen, dass auch andere zugeführte Purinsubstanzen unter Atophan schneller ausgeschieden würden. Die Auswahl unter diesen ist aber wegen ihrer eigenartigen und wechselnden Umwandlungs- und Ausschei-

1) Eine Zusammenstellung der meisten in Betracht kommenden Publicationen hat ganz kürzlich Schittenhelm (diese Zeitschr. Bd. XI, S. 360) gegeben.



dungsverhältnisse für quantitative Untersuchungen nicht gross[1]). Ich habe deshalb das Hydroxycaffein gewählt, das, wie Starkenstein[2]) vor einigen Jahren gezeigt hat, im Gegensatz zu anderen Methylxanthinen von Mensch und Thier unverändert und fast vollständig im Harn wiedererscheint. Da das Präparat, das uns von der Firma Böhringer in Waldhof bei Mannheim in freundlichster Weise überlassen worden ist, ungiftig ist, war es mir möglich, den Thierversuchen einen solchen am Menschen anzuschliessen[3]). — In einem Vorversuche stellte ich fest, dass Hydroxycaffein allein eine mässige Diurese hervorrief; Atophan neben dem Hydroxycaffein verfüttert, verminderte die Harnmenge (vgl. Tabelle I). Wie die Tabellen II und III zeigen, beschleunigt Atophan die Hydroxycaffeinausscheidung nicht nur nicht, sondern bewirkt eher eine gewisse Hemmung; im Versuch II werden ohne Atophan ca. 64 pCt. des injicirten Hydroxycaffeins innerhalb der ersten 7 Stunden eliminirt, mit Atophan in derselben Zeit nur ca. 45 pCt. Nach deutlicher war die Hemmung im Versuch IV; hier wurden von dem innerlich gegebenen Hydroxycaffein ohne Atophan im Ganzen fast 60 pCt., mit Atophan nur ca. 35 pCt. durch den Harn ausgeschieden.

Weiterhin habe ich noch einen Versuch darüber angestellt, wie die Secretion subcutan beim Hunde eingeführter Harnsäure durch Atophan geändert wird. Frank und Bauch[4]) haben gefunden, dass die beim gichtkranken Menschen sonst sehr verzögerte und auch unvollständige Ausscheidung intravenös injicirter Harnsäure durch Atophan sehr gefördert wird. Ich habe ähnliche Versuche am Hunde angestellt. Wenn wir auch wissen, dass beim Thier Harnsäure zu Allantoin abgebaut wird, so scheidet doch jedes Thier neben der grossen Menge des Endproductes, des Allantoins, stets schon in der Norm auch eine kleine Quantität Harnsäure aus, und durch Zufuhr grosser Massen von Harnsäure gelingt es die Grenzen der uricolytischen Capacität des Hundeorganismus zu überschreiten, und ihn zu zwingen, reichlich Harnsäure auszuscheiden. Das Ergebniss eines solchen Versuches zeigt Tabelle XV; durch eine gleichbleibende reichliche Ernährung mit Fleisch war es gelungen, eine Harnsäureausscheidung zu erzielen, deren Betrag nur in engen Grenzen schwankte[5]); das Thier schied täglich 42—52 mg Harnsäure aus. Von subcutan injicirten 2 g Na. uricum erschienen am Tage der Injection ca. 130 mg (180—50 mg endogener Harnsäure), an dem nächsten Tage noch ca. 60 mg. Als das Thier sich von der durch die Harnsäureinjection

---

1) Fauvel (Compt. rend. de l'acad. des sciences. 1907, Bd. 144, S. 933) hat die Wirkung von Salicylsäure auf die Theobrominausscheidung untersucht. Da er die Umwandlung des Theobromins im Organismus und seine keineswegs constante Ausscheidung gar nicht in Rechnung zieht, sind seine Zahlen unvollkommen und nach keiner Richtung brauchbar.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 57. S. 27.

3) Die Bestimmung geschah nach der von Starkenstein ausgearbeiteten Methode.

4) Berl. klin. Wochenschr. 1911. No. 32.

5) Hier, wie in allen Versuchen, wurden die einzelnen Harnportionen durch Katheterismus der colpotomirten Thiere gewonnen. — Die Harnsäure wurde einigemal nach Ludwig-Salkowski, sonst stets nach Krüger-Schmid bestimmt.

erzeugten leichten Intoxication (einem bald entstandenen Abscess) erholt hatte, stellte es sich unter der gleichen Fütterung wie bisher auf einen endogenen Harnsäurewerth von ca. 60 mg täglich ein. Die Injection von wiederum 2 g Na. uricum lässt jetzt diesen Werth nur um ca. 110 mg steigen, obschon vorher 1 g Atophan eingespritzt worden war, und auch an den nächsten Tagen war keine Vermehrung der Harnsäuremenge zu sehen. — Es ist zuzugeben, dass das Ergebniss dieses Versuches nicht eindeutig ist, doch scheint er mir sicherlich nicht dafür zu sprechen, dass Atophan die Entfernung harnfähiger Harnsäure, die ja hier in grossen Mengen kreiste, befördere. —

Weintraud hat, um eine specifische Nierenwirkung des Atophans plausibler zu machen, an das Phlorhizin erinnert, das ja zweifellos durch eine Aenderung der Nierenthätigkeit Glykosurie hervorruft. Es ist jedoch nicht zuzugestehen, dass die Verhältnisse in beiden Fällen gleich liegen. Durch Phlorhizin wird die Niere in irgend einer Weise derart verändert, dass sie einen Stoff, den Traubenzucker, für den sie unter normalem Blutzuckergehalt absolut undurchlässig ist, secernirt. Durch Atophan dagegen soll die Niere für eine Substanz, die sie auch in der Norm und in dem Bedürfniss des Organismus entsprechenden Mengen leicht absondert, plötzlich noch durchlässiger werden, und zwar nur für diese eine, nicht für andere ähnliche. Hierfür haben wir bisher noch kein Analogon. Trotzdem habe ich versucht, ob sich vielleicht eine Wirkung des Atophans auf die Phlorhizinglykosurie nachweisen liesse. Auch hier war wieder das Ergebniss der Versuche (vgl. Tab. V, VI, VII) umgekehrt wie erwartet[1]); statt einer Förderung durch Atophan zeigte sich eine Hemmung. Besonders deutlich war diese in dem auf Tabelle VI und VII geschilderten Versuche: ohne Atophan werden von dem constant gefütterten Hunde auf 1,5 g Phlorhizin im Ganzen mehr als 32 g Zuckerausgeschieden; dieselbe Dosis Phlorhizin plus 2 g Atophan liess nur 20,9 bezw, 22,5 g Zucker erscheinen[2]).

II.

Wie schon von den Entdeckern der Atophanwirkung, Nikolaier und Dohrn, erkannt und später von Anderen bestätigt worden ist, lässt Atophan den Phosphorsäurestoffwechsel unbeeinflusst. Diese Thatsache ist gegen die Auffassung verwerthet worden, es sei die Atophanwirkung im wesentlichen eine Beschleunigung des normalen Nucleinabbaues. Denn, wenn dem so wäre, müsste nicht nur die aus der Nucleinsäure entstehende Harnsäure, sondern auch die Phosphorsäure in vermehrter Menge erscheinen. — Sehr beweiskräftig ist aber diese scheinbar einleuchtende Deduction nicht. Schon aus dem einfachen Grunde, dass die allenfalls mehr entstehende Phosphorsäure an Menge zu wenig ausmacht, um analytisch wiedergefunden zu werden. Denn wenn beispielsweise unter dem Einfluss des Atophans 0,5 g Harnsäure mehr als vorher ausgeschieden wird — höhere Werthe wurden selten beobachtet —, so kann

1) Nachweis des Zuckers nach Bang.

2) Da das Atophan keine Polyurie erzeugt, kann man das Resultat nicht darauf beziehen, dass unter seiner Wirkung das Phlorhizin schneller aus dem Körper entfernt worden sei.



aus der Nucleinsäure, die dieses Plus an Harnsäure liefert, noch nicht einmal ebensoviel P_2O_5 entstehen [1]). Da nun die tägliche Phosphorsäureausscheidung mehrere Gramm mit Tagesschwankung von Decigrammen beträgt, so kann ein Plus von weniger als 0,5 g sich leicht einem sicheren Nachweise entziehen. — Ferner kämen noch von vorneherein als Möglichkeiten in Betracht, dass der kleine P_2O_5-Zuwachs vorläufig retinirt oder aber umgekehrt sehr schnell, innerhalb weniger Stunden, durch die Niere ausgeschieden wird; wenn dann dieser Mehrleistung des Organs, wie so oft, eine Verminderung folgt, so ist es nicht wunderbar, dass in der Tagesmenge kein Plus an P_2O_5 gefunden wird. Um hierin zu klareren Vorstellungen zu kommen, habe ich einige Versuche mit ionalem Phosphat (secund. Na. phosphoric.) und käuflichem Natr. glycerinophosphoric. (mit ca. 20 pCt. P_2O_5) gemacht. Wie die Tabellen VIII, IX und XIII zeigen, ist thatsächlich eine Beschleunigung der Phosphorsäureelimination durch Atophan nicht zu verkennen; so werden ohne Atophan in den ersten 10 Stunden nach der Injection von Glycerinphosphat 983,5 mg P_2O_5, mit Atophan in den ersten 9 Stunden bereits 1378,6 mg ausgeschieden. — Eine Retention ist demnach sicher auszuschliessen und vielleicht beschleunigt Atophan auch beim Menschen die Phosphorsäureelimination; Versuche, in denen bestimmt wäre, wie die P_2O_5-Ausscheidung sich in den ersten Stunden nach der Atophandarreichung verhält, sind noch nicht angestellt worden.

Wenn in den Versuchen der verschiedenen Autoren beim Hunde die Harnsäuremengen unter Atophan nicht wachsen, so konnte dies an einer toxischen Wirkung[2]) der stets verwendeten relativ grossen Mengen (1 g und mehr) liegen. Ich habe deshalb die in den Tabellen X, XI, XII dargestellten Versuche ausgeführt; es war aber bei den kleinen Dosen (0,5—0,2 g Atophannatrium subcutan) keine Aenderung im Purinstoffwechsel zu erkennen.

Aus meinen Versuchen erhellt, dass es nicht möglich ist, eine specifische Beeinflussung der Niere durch Atophan an einem anderen Purin (als Harnsäure) oder an dem sicher specifischen Product der Phlorhizinwirkung nachzuweisen. Trotzdem wird man vorläufig, besonders angesicht der ausgezeichneten therapeutischen Wirkung und der Versuche mit Nucleinfütterung am gichtkranken Menschen, eine Nierenwirkung nicht von der Hand weisen dürfen. Dass diese jedoch das allein in Frage Kommende ist, erscheint wenig plausibel; denn dann müsste man, um die Harnsäurevermehrung beim Gesunden zu erklären, auch bei diesem ein Harnsäuredepot voraussetzen — eine Voraussetzung, für die bisher noch kein überzeugender Beweis geführt ist. — Die Phosphatausscheidung wird, wenigstens beim Hunde, durch Atophan beschleunigt.

1) Nach Steudel (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 49. S. 409) enthält Nucleinsäure etwas mehr als 30 pCt. Purinbasen, aus denen ca. 28 pCt. Harnsäure entstehen können; P_2O_5 ist aber nur zu etwa 20 pCt. in der Nucleinsäure enthalten.

2) Ich habe einmal — allerdings nur dies eine Mal — einen Hund, der zweimal je 5 g Atophan mit mehrtägigem Intervall per os bekommen hatte, an einer sehr schweren Leberdegeneration eingehen sehen.

Belege.

I. Hündin, 11 000 g. 29. 1. 1912.

Zeit	Harnmenge	Reaction	Bemerkungen
29. 1. 10 Uhr — Min.	—	—	1,0 g Hydroxycaffein + 1,0 g $NaHCO_3$ + 50 W. subcutan.
12 „ — „	138 ccm	alkalisch	
3 „ 30 „	107 „	do.	
6 „ — „	71 „	do.	981 ccm in 24 Stunden.
30. 1. 6 „ — „	360 „	do.	
10 „ — „	305 „	do.	
31. 1. 10 „ — „	500 „	—	1,0 g Hydroxycaffein + 1,0 g $NaHCO_3$ + 50 W. subcutan; 1,0 g Atophan mit 100 W. per os.
12 „ 20 „	37 „	schwach sauer	
3 „ 15 „	14 „	do.	
6 „ 30 „	28 „	do.	610 ccm in 24 Stunden.
1. 2. 6 „ — „	320 „	neutral	
10 „ — „	200 „	schwach sauer	
2. 2. 10 „ — „	540 „	do.	1,0 g Atophan + 100 W. per os.
3 „ 30 „	38 „	—	
6 „ — „	36 „	—	
3. 2. 10 „ — „	340 „	—	
4. 2. 10 „ — „	300 „	—	

II. Hündin, 9000 g. 10. 4. 1912.

Zeit	Harnmenge	Hydroxycaffein	Bemerkungen
10. 4. 10 Uhr 20 Min.	—	—	Katheterisirt; 1,2 g Hydroxycaffein mit 120 ccm W. per os.
12 „ 20 „	78 ccm	0,2696 g	
5 „ 30 „	360 „	0,5032 g	1,0314 g.
11. 4. 10 „ 30 „	670 „	0,2586 g	
12. 4. 10 „ 30 „	700 „	—	1,2 g Hydroxycaffein + 120 W. und nach wenigen Minuten 1,0 g Atophan + ca. 150 ccm W. per os.
12 „ 30 „	18 „	0,1134 g	
5 „ 30 „	120 „	0,4352 g	0,9738 g.
13. 4. 10 „ 30 „	370 „	0,4252 g	

III. Hündin, 9000 g. 19. 4. 1912.

Zeit	Harnmenge	Hydroxycaffein	Bemerkungen
19. 4. 11 Uhr — Min.	—	—	Katheterisirt; 1,0 g Hydroxycaffein (150 W.) per os.
2 „ — „	130 ccm	0,339 g	
5 „ 30 „	140 „	verloren	
20. 4. 11 „ — „	550 „	0,267 g	
21. 4. 10 „ — „	1000 „	—	
22. 4. 10 „ — „	—	—	1,0 g Hydroxycaffein + 1,0 Atophan + 300 W. per os.
1 „ — „	108 ccm	0,1598 g	
6 „ — „	38 „	0,3702 g	0,8752.
23. 4. 10 „ — „	220 „	0,3452 g	
24. 4. 10 „ — „	—	—	Katheterisirt; 1,0 g Hydroxycaffein per os.
1 „ — „	100 „	0,319 g	0,7424.
6 „ — „	220 „	0,4234 g	
25. 4. 10 „ — „	480 „	Spur	

IV. A. R., 23 Jahre alt.

Zeit		Harnmenge	Hydroxycaffein	Bemerkungen
15. 5.	7 Uhr — Min.	—	—	1,5 g Hydroxycaffein innerlich.
	10 „ — „	290 ccm	0,4524 g	
	1 „ — „	240 „	0,2865 g	
	4 „ — „	285 „	0,1014 g	**0,8403** g. — In der nächsten Harn-[portion nur Spuren.
	7 „ — „	320 „	—	
16. 5.	7 „ — „	615 „	—	
18. 5.	6 „ 30 „	—	—	1,0 g Atophan.
	7 „ — „	—	—	1,5 g Hydroxycaffein eingenommen.
	10 „ — „	410 „	0,3718 g	
	1 „ — „	205 „	0,1152 g	
	4 „ — „	215 „	0,0643 g	**0,5513** g. — In d. nächsten Harnportion kein Hydroxycaffein mehr nachzuweis.

V. Hündin, 10 500 g. 2 Tage Hunger.

Zeit		Harnmenge	Zucker (nach Bang)	Bemerkungen
8. 6.	9 Uhr — Min.	—	—	Katheterisirt; 1,0 g Phloridzin subcut.
	12 „ — „	110 ccm	57 mg in 1 ccm = **6,27** g	
	3 „ — „	140 „	—	Trommer negativ (? ?). Dann Futter (250 g Fleisch + einer Semmel). Ebenso am 9. Am **10.** u. **11.** Hunger.
12. 6.	10 „ 30 „	—	—	1,0 g Phloridzin subcutan.
	10 „ 45 „	—	—	2,0 g Atophan per os.
	11 „ 30 „	20 ccm	1,030 g	
	12 „ 30 „	14,2 „	1,596 g	
	1 „ 30 „	8,0 „	0,864 g	
	3 „ 30 „	16,0 „	1,568 g	
	6 „ 30 „	16,0 „	1,536 g	
13. 6.	8 „ — „	38,0 „	Trommer schw. positiv	
	12 „ — „	42,0 „	do.	
	6 „ — „	56,0 „	do.	Am 14. Hunger.
15. 6.	8 „ 30 „	—	—	1,0 g Phloridzin subcutan.
	9 „ 30 „	16,0 ccm	1,632 g	
	10 „ 30 „	17,0 „	1,734 g	
	11 „ 30 „	19,0 „	1,976 g	
	12 „ 30 „	16,0 „	1,600 g	
	3 „ 30 „	33,0 „	3,564 g	Dann Futter.

VI. Hündin, 11 000 g. 18. und 19. 7. 1912 Hunger. 20. 7. 250 g Fleisch + 1 Semmel. 21. 7. ebenso. Wasser ad libitum.

Zeit		Harnmenge	Zucker	Bemerkungen
22. 7.	9 Uhr — Min.	—	—	1,5 g Phloridzin subcutan (in Carbonat [gelöst).
	12 „ — „	58 ccm	5,462 g	Futter wie vorher.
	3 „ — „	60 „	5,760 g	
	6 „ — „	116 „	6,960 g	
23. 7.	6 „ — „	362 „	12,497 g	
	12 „ — „	23 „	0,445 g	
	6 „ — „	250 „	0,308 g	
24. 7.	6 „ — „	236 „	1,345 g	In der nächst. Harnportion kein Zucker mehr. 25. u. 26. 7. Futter wie bisher.
			32,777 g	

Noch: **VI.** Hündin, 11 000 g. 18. und 19. 7. 1912 Hunger. 20. 7. 250 g. Fleisch + 1 Semmel. 21. 7. ebenso. Wasser ad libitum.

Zeit		Harnmenge	Zucker	Bemerkungen
27. 7.	9 Uhr — Min.	—	—	1,5 g Phloridzin subcutan und 2,0 g Atophan per os.
	12 „ — „	88 ccm	3,645 g	
	3 „ — „	38 „	3,98 g	
	6 „ — „	120 „	6,01 g	
28. 7.	6 „ — „	180 „	5,31 g	
	12 „ 30 „	160 „	1,08 g	
	6 „ — „	350 „	0,938 g	
29. 7.	6 „ — „	124 „	kein Zucker	
			20,963 g	

VII. Hündin von Tabelle VI. In der dort folgenden Woche Futter wie bisher 5. 8. 1912. 10 200 g.

Zeit		Harnmenge	Zucker	Bemerkungen
5. 8.	10 Uhr — Min.	—	—	1,5 g Phloridzin subcutan und 2,0 g Atophan per os.
	1 „ — „	72 ccm	2,276 g	Futter.
	5 „ — „	192 „	5,664 g	
	7 „ 15 „	77,5 „	3,526 g	
6. 8.	6 „ — „	118 „	9,558 g	
	10 „ — „	45 „	0,832 g	2,0 g Atophan per os.
	1 „ — „	101 „	0,171 g (?)	Trommer nur ganz schwach positiv.
	4 „ — „	37 „	—	Trommer negativ.
			22,027 g	

VIII. Hündin, 10 000 g. 19. 8. 1912 Hunger.

Zeit		Harnmenge	P_2O_5	Bemerkungen
19. 8.	11 Uhr — Min.	—	—	Katheterisirt (in 50 ccm 12,5 mg P_2O_5). 10 g Na. phosphor. per os.
	3 „ — „	255 ccm	300,9 mg	} **565,7** mg
	7 „ — „	232 „	264,8 „	} **1685,5** mg
20. 8.	6 „ — „	950 „	1045 „	
	9 „ — „	320 „	74,8 „	3 g Atophannatrium subcutan.
	11 „ — „	ca. 5 „	—	10 g Na. phosphor.
	4 „ — „	440 „	1465,2 „	} **1633,8** mg
	6 „ — „	60 „	168,6 „	} **2265,6** mg
21. 8.	6 „ — „	145 „	333,5 „	
	9 „ — „	220 „	298,3 „	

IX. Hündin, 9000 g. 13. 9. 12 Hunger.

Zeit		Urinmenge	P_2O_5	Bemerkungen
13. 9.	11 Uhr 15 Min.	—	—	Katheterisirt; 5,0 g Na. phosphor. in 100 ccm W. subcutan.
	1 Uhr 15 Min. bis 2 Uhr 15 Min.	145 ccm	**406** mg	} **657**
	6 „ — „	112 „	**251** „	
14. 9.	6 „ — „	615 „	381 „	Spontan entleert.
	9 „ — „	148 „	79,9 „	
	11 „ 25 „	71 „	17,7 „	1135,6 mg
15. 9.	11 „ — „	468 „	435,2 mg	
16. 9.	9 „ — „	1120 „	—	2,0 g Atophannatrium subcutan.
	9 „ 30 „	—	—	5,0 g Na-Phosphor in 100 ccm Wasser subcutan.
	12 „ 30 „	400 „	**724** „	} **942**
	3 „ 30 „	32 „	**218** „	
	6 „ 30 „	110 „	144,1 „	
17. 9.	6 „ — „	755 „	324,65 „	
	9 „ 30 „	112 „	142,8 „	1451,55 mg

X. Hündin a. 9700 g. 21. und 22. 9. 1912 Hunger. Am 23. 9. 1 Liter Milch; Durchfall. 24. 9. 9 Uhr katheterisirt, 11 Uhr 500 ccm W. 25. 9. 9 Uhr 635 ccm Harn. — Am 26. 9. 2 mal 0,2 Atophannatrium subcutan.

Zeit	Menge	$\overline{U}$	Allantoin
24.—25. 9. 9 Uhr	635 ccm	35,08 mg	168,09 mg
26. 9. 9 „	182 „	37,2 „	146,2 „
27. 9. 9 „	93 „	36,9 „	67,2 „

XI. Hündin b. 8700 g. Am 21. und 22. 9. 1912 Hunger. Am 23. 9. 1 Liter Milch; Durchfall. 24. 9. 9 Uhr katheterisirt. 11 Uhr 500 ccm W. — Das Thier ist in Folge des Hungers sehr elend. — Am 26. 9. 0,25 Atophannatrium subcutan.

Zeit	Menge	$\overline{U}$	Allantoin
24.—25. 9. 9 Uhr	530 ccm	34,67 mg	104,9 mg
26. 9. 9 „	228 „	36,04 „	127,5 „
27. 9. 9 „	178 „	74,25 „	144,2 „

XII. Hündin, 8700 g. Constantes Futter (375 g Fleisch, 1 Semmel).

Zeit	Harnmenge	$\overline{U}$	Bemerkungen
8.—9. 10. 9 Uhr	610 ccm	240 mg (?)	Urin stark alkalisch.
10. 10. 9 „	570 „	83 „	Urin schwach alkalisch.
11. 10. 9 „	380 „	67 „	0,2 g Atophannatrium subcutan.
12. 10. 9 „	450 „	74 „	

XIII. Hündin, 9000 g. Constantes Futter: 375 g Fleisch und 1 Semmel Mittags 1 Uhr. Wasser ad libitum.

Zeit	Harnmenge	P_2O_5	Bemerkungen
19. 10. 9 Uhr — Min.	410 ccm	1545,7 mg	Von 9—9 Uhr.
20. 10. 9 „ — „	380 „	1512,4 „	
21. 10. 9 „ — „	—	—	10 g käufl. Natrium glycerino-phosphoricum subcutan (75 W.).
1 „ — „	38 ccm	835,5 mg nach Veraschen 952,5 mg	} 983,5 mg.
7 „ — „	105 „	16,0 „ nach Veraschen 31 mg	
22. 10. 9 „ — „	350 „	2404,5 mg nach Veraschen 2424,0 mg	
23. 10. 9 „ — „	485 „	1527,7 „ nach Veraschen 1522,0 mg	
24. 10. 9 „ — „	265 „	1820 „	
25. 10. 9 „ — „	360 „	1638 „	26. und 27. 10. Futter wie bisher.
28. 10. 9 „ — „	—	—	Katheterisirt; 1,0 g Atophannatrium (10 W.) u. 10 g Natrium glycerinophosphoricum (75 W.) subcutan.
1 „ — „	22 ccm	588,7 mg nach Veraschen 667,8 mg	} 1378,6 mg.
6 „ — „	37 „	789,9 „ nach Veraschen 782,55 mg	
29. 10. 9 „ — „	287 „	1549,8 „ nach Veraschen 1602,0 mg	
30. 10. 9 „ — „	680 „	1504,0 „	
31. 10. 5 „ 25 „	525 „	1443,7 „	

XIV. Hündin, 9000 g. Constantes Futter (375 g Fleisch, 1—2 Semmeln).

Datum 1912	Harnmenge	Gesammt-N	$\overline{N}$	Bemerkungen
24. 11.	410 ccm	10,079 g	47,6 mg	Die Harnmenge ist von 9 Uhr bis 9 Uhr vormittags gemessen.
25. 11.	340 „	—	42,8 „	
26. 11.	385 „	9,32 g	44,2 „	
27. 11.	580 „	9,75 g	48,7 „	
28. 11.	430 „	9,86 g	52,6 „	
29. 11.	300 „ (!)	11,68 g	**181,4** „	Am 29. um 12 Uhr 1,0 g Na uric. (Kahlbaum) mit einigen Tropfen NaOH in der Wärme in 400 ccm W. (ca. 45°) gelöst; eine geringe Menge geht bei d. subcutanen Injection verloren; um 3 Uhr nochmals 1,0 g in 400 ccm Wasser injicirt; kein Verlust. — Der Harn vom 29. (300 ccm) ist ganz schwach alkalisch und enthält sehr reichliches, beim Kochen sich lösendes Sediment.
30. 11.	525 „ (!)	9,26 g	70,3 „	
1. 12.	—	—	—	1. 12. Durchfall; Urin mit Koth verunreinigt.
2. 12.	265 „	12,27 g	97,4 „	2. 12. Thier hat einen grossen Abscess.
3. 12.	295 „	7,37 g	45,4 „	
4. 12.	330 „	8,4 g	85,1 „	
5. 12.	360 „	10,9 g	72,2 „	
6. 12.	335 „	9,81 g	48,7 „	
7. 12.	365 „	9,4 g	56,6 „	
9. 12.	350 „	10,08 g	76,8 „	Urin vom 8. 12. nicht bestimmt.
10. 12.	560 „	11,07 g	73,92 „	10. 12. Thier hat viel Wasser getrunken.
11. 12.	390 „	11,97 g	70,8 „	
12. 12.	430 „	10,4 g	82,1 „	
13. 12.	370 „	—	—	
14. 12.	335 „	10,19 g	—	
15. 12.	450 „	9,54 g	42,0 „	
16. 12.	420 „	8,7 g	72,2 „	
17. 12.	325 „	10,3 g	53,8 „	
18. 12.	—	—	—	18. 12. mit Koth verunreinigt.
19. 12.	370 „	9,5 g	46,7 „	
20. 12.	365 „	10,6 g	—	20. 12. Abscess fast vollständig geheilt.
21. 12.	300 „	10,8 g	53,5 „	
22. 12.	290 „	11,6 g	65,5 „	
23. 12.	285 „	11,3 g	64,5 „	Am 23. 12. 2 × 1,0 g Na uric. zu derselben Zeit wie am 29. 11.; vorher (10 Uhr 30 Min.) 1,0 g Atophannatrium subcutan.
24. 12.	**325** „	**7,78** g	**168,0** „	Urin vom 24. 12. schwach trüb; Reaction: bläut rothes, röthet blaues Lakmuspapier.
25. 12.	460 „	7,15 g	45,2 „	
26. 12.	410 „	—	—	Urin vom 26. 12. stark ammoniakalisch.
27. 12.	370 „	8,4 g	50,9 „	Am 27. grosser Abscess.
28. 12.	360 „	9,6 g	77,5 „	

XV.

Aus dem physiologischen Laboratorium (Leiter: Dr. A. Bornstein) des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg.

Die Verwerthung des Inulins im Stoffwechsel bei Ernährungskuren.

Von

A. Goudberg, Arzt aus Rotterdam (Holland).

Inulin ist ein im Pflanzenreich viel vorkommendes Kohlehydrat, das der Stärke sehr nahe steht.

Es wurde zuerst dargestellt aus den Wurzeln der Inula Helenium Topinambur von Val Rose im Jahre 1804; es erhielt deswegen den Namen Inulin. Später wurde es von Anderen aus verschiedenen Pflanzen dargestellt unter verschiedenen Benennungen, wie z. B. Dahlin (Pajen), Menyanthin, Allantin (Trommersdorf), Helenin (John), Sinistrin etc.

Als Fundort des Inulins sind besonders stark vertreten [1]) die Familien der Compositen, Campanulaceen, Lobeliaceen, Gordeniaceen, bei denen es sich in den unterirdischen Organen findet.

So findet sich u. a. das Inulin in den Wurzeln von Inula Helenium, von Angelica Archangelica, Artemis Pyreticus, Colchicum autumnale, Leontodon taraxacum, Cichorium intybus; in den Wurzelknollen von Dahlia primata, Helianthus tuberosus; in den Stengeln von Solanum dulcemara, Menyanthes trifoliata (Trommersdorf), in der Lerp manna, Eucalyptus dumosa u. s. w.

K. Prantl[2]), welcher das Inulin besonders in der Familie der Compositen, ausserdem noch in Campanula ranunculoides fand, hebt die Verschiedenheit der Pflanzen an Inulingehalt in den verschiedenen Jahreszeiten hervor, indem dasselbe bei einigen Pflanzen sein Maximum im Herbst erreicht, während bei anderen ganz andere Verhältnisse auftreten.

Dies findet seine Ursache darin, dass bei den meisten Pflanzen das Inulin die Function eines Reservenahrungsstoffes hat, ebenso wie das Stärkemehl. Die Pflanze bildet unter Einfluss der chemischen Lichtstrahlen mit Hülfe von Chlorophyll Fructose und polymerisirt dieses zu Inulin. Dieses findet sich dann im gelösten Zustande im Zellsaft. Nachts, wenn die Assimilation ruht, wird das Inulin nach den Reservelagern

1) Das Nähere siehe z. B. Dragendorff, Materialien zu einer Monographie des Inulins. St. Petersburg 1870. — K. Prantl, Das Inulin. München 1870. — H. Fischer, Ueber Inulin. Cohn's Beiträge zur Biologie der Pflanzen. 1902. Bd. 8. 53. — Abderhalden, Biochem. Handb. Bd. II.

2) K. Prantl, l. c.



in den Wurzeln transportirt als Reservestoff für spätere Wachsthumsvorgänge oder für die erste Ernährung der Nachkommen. In unseren Kräutern, Sträuchern und Bäumen wird alljährlich gegen Ende einer vegetativen Periode, wenn das Wachsthum keinen Verbrauch mehr bedingt und die assimilirenden Flächen ihre grösste Ausdehnung und Leistungsfähigkeit erlangt haben, der Ueberschuss an Assimilaten am stärksten, welche dann in speciellen Reservestoffbehältern aufgespeichert werden.

Dieser Transport kann nur in gelöster Form geschehen. Dabei werden die Stärkekörner durch Diastase wieder zu Glucose gespalten und in den Behältern wieder aufgebaut. Obschon das Inulin im gelösten Zustande vorkommt, ist es wahrscheinlich, dass es bei dem Transport durch ein Ferment „Inulase“ in Lävulose verwandelt wird und später wieder reconstruirt wird. Als Zwischenproduct entsteht dabei vielleicht Laevuline und Inuloid[1]).

Diese Vorgänge finden im Herbst statt, sodass zu dieser Zeit die Pflanzen am reichsten an Inulin sind.

Inulin ist ein weisses Pulver, geruchlos, mit fadem Geschmack. Es ist leicht löslich in heissem Wasser, schwer in kaltem, unlöslich in absolutem Alkohol und Aether, löslich in heissem, verdünntem Alkohol[2]).

Es ist löslich in Kupferoxydammoniak ohne Aufquellung[3]) und allmählich in Nickeloxydammoniak[4]).

Inulin dreht im Polarimeter links $[\alpha]_D = -38{,}8^0$ in 0,5 proc. wässriger Lösung[5]), unabhängig von der Concentration und der Temperatur, $[\alpha]_D = -39{,}5$ für die wasserfreie Substanz[6]). Die molekuläre Verbrennungswärme für Inulin ($C_{36}H_{62}O_{31}$) = 4,0921 Cal.[7]). Durch 40stündiges Erhitzen auf 100° erfolgt Hydrolyse[8]), noch leichter bei 110—120° [9]). Das Maximum der Fructose entsteht dabei nach 15—20 Minuten[10]).

Inulin giebt bei der Hydrolyse mit Säuren nach Tanret[11]) 12 Theile der Fructose auf 1 Theil der Glucose. Nach den älteren nur Fructose. Mit Mineralsäuren entstehen bei der Hydrolyse auch Reversionsproducte, während Oxalsäure scheinbar ohne Bildung von dextrinartigen Zwischenproducten spaltet[12]).

1) O. Kellner, Landwirtsch. Versuchsstation. 1881. Bd. 30. S. 42. — S. Stein, Chem.-Ztg. 1908. **32.** 426.

2) A. Richaud, Compt. rend. de la Soc. de Biologie. 1900. T. 52. p. 416.

3) Sachs, Botan. Zeitung. 1864. Bd. 22. S. 77.

4) Tanret, Bulletin de la soc. Chim. 1893. (3) **9.** 227.

5) H. Kilian, Annalen der Chemie und Pharmacie. 1880. **205.** 147.

6) v. Bütschli, Verband des naturwissensch. med. Vereins zu Heidelberg. 1893. **5.** 59.

7) C. Tanret, Compt. rend. de l'Académie des Sciences. 1893. **116.** 514.

8) Lescoeur et Morelle, Compt. rend. de l'Académie des Sciences. 1879. **87.** 216.

9) Béchamp, Bulletin de la soc. chim. 1893. (3) **9.** 213.

10) Hohmann u. Langbein, Journ. f. prakt. Chemie. 1885. (2). **45.** 305. — Berthelot et Vieille, Annal. de Chimie et de Physique. 1887. (6). **10.** 460.

11) Tanret, Compt. rend. de la soc. chim. 1893. (3). **9.** 227.

12) Dubrunfault, Compt. rend. de l'Académie des Sciences. 1856. **42.** 805. — Crockewit, Annal. der Chemie u. Pharmacie. 1843. **45.** 184.



Kaliumpermanganat in saurer Lösung erzeugt Kohlensäure, Ameisensäure und Wasser[1]). Salpetersäure oxydirt zu Ameisensäure, Oxalsäure, Traubensäure und Glycolsäure[2]).

Inulin ist leicht löslich in Kalilauge und alkalischen Flüssigkeiten, in Barytwasser. Inulinlösung löst in der Wärme Bleioxyd auf[3]). Die Lösung giebt mit neutralem oder basischem Bleiacetat keine Fällung, nur in Gegenwart von Ammoniak[4]). Mit Barytwasser auf 80° erhitzt, giebt Inulin Gährungsmilchsäure[5]).

Mit Jod giebt es keine Farbenreaction. Die Trommer'sche Probe ist negativ. Wohl reducirt Inulin ammoniakalische Silberlösung und Goldchlorid[5]).

Es giebt mit Orcin und Salzsäure tief orangerothe Färbung[6]). Auch die Selimanoff-Probe ist positiv.

Bakterien verarbeiten Inulin häufig[7]), u. A. auch Bact. coli commune (Ducamp, Maly, 1907, p. 952); viele Schimmelpilze, u. A. Aspergillus niger. Viele andere Pilze besitzen auch die Fähigkeit, Inulin zu spalten. Das Temperaturoptimum des Inulin spaltenden Enzyms, Inulase, ist 55°. Die Wirkung ist am grössten in sehr schwachsaurem Milieu, etwa $^1/_{10000}$ N-Säure. Höhere Acidität oder Alkalescenz sind schädlich, und $^1/_{100}$ $N \cdot H_2SO_4$ oder KOH hemmen ganz die Wirkung der Bakterien-Inulase. Bei höheren Pflanzen geschieht die Resorption auch durch die Inulase, wobei Fructose entsteht.

Durch gewöhnliche Hefe wird Inulin nicht oder jedenfalls nur unter besonders günstigen Umständen vergohren. Viele Oberhefen vergähren Inulin, manche sogar leicht. Einige Bacterien, z. B. Bacillus orthobutyricus, bewirken auch Gährung. Clostridium Pasteurianum sowie andere nicht näher bekannte Spaltpilze liefern Buttersäure. Einige Milchsäurebildner verarbeiten ebenfalls Inulin. Einige Schimmelpilze können auch Inulin vergähren, z. B. Aspergillus niger, Amylomyces α, β, γ und μ, Monilia sitophila.

Im Pankreas von Helix Pomatia wurde ein Ferment nachgewiesen, welches Inulin in Fructose hydrolysirt[8]).

Auszüge von lebenden und getrockneten Kreuzspinnen, von Scorpionen, Maikäfern, Ascariden besitzen eine meist schwache Enzymwirkung auf

1) Hohmann u. Langbein, Journ. f. prak. Chemie. 1885. (2). **45.** 305. — Berthelot et Vieille, Annal. de Chimie et de Physique. 1887. (6). **10.** 460.

2) Lescoeur et Morelle, Compt. rend. de l'Académie des Sciences. 1879. **87.** 216.

3) G. Düll, Chem.-Ztg. 1895. **19.** 166.

4) P. Claesson, Journ. f. prakt. Chemie. 1879. (2). **20.** 1.

5) Lescoeur et Morelle, Compt. rend. de l'Académie des Sciences. 1879. **87.** 216.

6) H. J. Tenton and M. M. Gostling, Journ. Chem. Soc. 1901. **79.** 361.

7) Bourquelot, Compt. rend. de la Soc. Biol. 1893. T. 653. — Derselbe, Compt. rend. de l'Académie des sciences. 1893. p. 116. — Moissan, Compt. rend. de l'Académie des sciences. 1891. T. 116. — Dean, Botan. Gaz. 1903. Bd. 35.

8) Bierry, Compt. rend. de l'Académie des sciences. T. 150.



Inulin[1]). Bei höheren Thieren scheint dagegen kein specifisches Enzym vorzukommen.

Die Verwerthung des Inulins zu Stoffwechselkuren rührt von Bouchardat[2]) her, der uns auch das erste Ersatzbrod, das Glutenbrod, geschenkt hat. Er empfahl als Erster die Topinambur im Jahre 1851.

Die ersten, sehr genauen Stoffwechseluntersuchungen mit Inulin hat Külz[3]) ausgeführt. Er hat Versuche mit reinem Inulin angestellt und dabei beobachtet, dass es von seinen Diabetikern restlos verbrannt wurde, da es in den Fäces nicht zurückzufinden war.

Obschon er wiederholt dringend empfahl, Nachprüfungen anzustellen, liessen diese ziemlich lange auf sich warten und wurden auch dann nur in kleinem Umfange vorgenommen. Dies hat wahrscheinlich seine Gründe darin, dass es sehr schlecht gelingt, ein geniessbares Brod aus Inulin darzustellen und ferner, dass der Preis des Inulins zu hoch ist (30—36 Mk.). Külz selbst hat übrigens nur kleine Mengen Inulin angewandt. Er stellte auch Versuche über die Physiologie der Verdauung des Inulins an. Er fand ebenso wie Frerichs, dass Speichel keine Einwirkung auf Inulin äussert, obschon Dragendorff dem Speichel bei Blutwärme eine geringe saccharificirende Wirkung auf das Inulin zuschreibt. Unwirksam fand er in Uebereinstimmung mit Dragendorff den Pankreassaft und die Galle. Külz liess einem Kranken mit Magenektasie früh nüchtern den Magen mit destillirtem, lauwarmem Wasser gehörig ausspülen, wobei das abfliessende Wasser stark sauer reagirte. Dann wurde durch die Magensonde eine Inulinlösung von 40° eingeführt und dann noch 15′ und 20′ ausgehebert. Es soll dabei kein Inulin gespalten gewesen sein. Wahrscheinlich war bei diesem Patienten der HCl-Gehalt herabgesetzt, und ist auch die Verweildauer zu kurz, um ein positives Resultat aufzuweisen. K. schliesst daraus, dass Magensaft keine spaltende Wirkung auf Inulin ausübe.

Schliesslich liegen noch 5 Versuche von E. Külz[4]) bei Kaninchen vor über den Einfluss von Inulin auf die Glykogenbildung, wovon zwei schwach positiv zu deuten sind. K. notirt die constant auftretenden Durchfälle.

Frerichs[5]) hat 3 Versuche über Glykogenbildung durch Inulin angestellt mit einem schwach positiven Erfolge; auch hier constant starke Diarrhoe, während Finn[6]) in 5 Versuchen keine Glykogenbildung fand. Miura[7]), ein Schüler Külz', hat 19 Versuche angestellt, wovon 6 deut-

1) Kobert, Archiv f. d. ges. Phys. 1899. Bd. 116.

2) Bouchardat, Le Diabète sucré. Paris 1851.

3) E. Külz, Beitr. z. Path. u. Ther. des Diab. Marburg 1874.

4) Külz, Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf die Glykogenbildung in der Leber. Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturwissensch. zu Marburg. 1876. Nr. 5. S. 95.

5) Frerichs, Zur Glykogenbildung in der Leber. Dissert. Würzburg 1876.

6) Finn, Experimentelle Beiträge zur Glykogen- und Zuckerbildung in der Leber. Arb. a. d. Phys. Labor. Würzburg 1877.

7) Miura, Wird durch Zufuhr von Inulin beim Pflanzenfresser die Glykogenbildunign der Leber gesteigert. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 32. S. 255.



lich negativ und die übrigen auch nur schwach positiv ausfielen, garnicht zu vergleichen mit den stark positiven Zahlen nach Lävulosedarreichung. Er schliesst aus diesen Versuchen, dass das eingeführte Inulin entweder nur zum Theil in Lävulose übergeführt wird oder zu langsam, als dass die resorbirten Zuckermengen eine Glykogenanhäufung in der Leber bewirken könnten. Komanos[1]) fand bei einem Kaninchen, dem er Inulin nach 5tägigem Hungern verabreichte, 0,835 g Glykogen, was er als positiv deutet. Schliesslich haben Mendel und Nakaseko[2]) bei 7 Kaninchen ein zweifelhaftes Resultat gefunden.

Keiner dieser Versuche wurde nach der Pflüger'schen Methode ausgeführt.

Man kann aus diesen Versuchen mit Lafayette Mendel schliessen, dass das Inulin nicht zu den exquisiten Glykogenbildnern gerechnet werden kann.

Komanos hat auf Veranlassung von Leyden, unter Leitung von Hoppe-Seyler, den Stoffwechsel des Inulins erforscht. Er fand, dass Speichel und Pankreassaft keine Wirkung auf Inulin ausüben.

Auch Bierry[3]) und Bierry und Portier[4]) kommen bei Hunden und Kaninchen, Richaud[5]) beim Ochsen, Schwein, Meerschweinchen und Ente zu diesen Schlüssen. Letztere fanden, dass auch Darmsaft ebenso versagte. Da die Versuche aller dieser Autoren nur an Thieren angestellt waren, das Verhalten der Menschen aber für klinische Zwecke am Meisten interessirte, so habe ich Untersuchungen beim Menschen in der gleichen Richtung unternommen. Es wurde bei einer Frau mit Achylie Duodenalinhalt mittels der Gross'schen Duodenalsonde gewonnen und mit Inulin versetzt. Auch nach 24 stündigem Stehen im Brutschrank war keine Zersetzung des Inulins, erkennbar an der Reduction alkalischer Kupferlösung, wahrzunehmen. Ebenso verlief ein Versuch, den ich mit einer Frau anstellte, die an Hyperacidität litt. Zum gleichen Resultate gelangte ich bei Versetzen des Inulins mit Pankreatin Rhenania in 1 prom. Na_2CO_3-Lösung.

Den Magensaft fand Komanos inactiv. Dazu extrahirte er die Magenschleimhaut eines frisch geschlachteten Schweines mit 2 prom. HCl und behandelte mit diesem künstlichen Magensaft eine Inulinlösung ohne Resultat. Auch mit Taubenmagensaft erhielt er keine Spaltung.

Komanos verabreichte einem Diabetiker der Leyden'schen Klinik grössere Mengen Inulin. Tags darauf hatte der Patient Indigestionsbeschwerden und Erbrechen. Im Erbrochenen wurde Inulin gefunden. Möglicherweise waren die Indigestionsbeschwerden eine Folge der diabetischen Acidosis und war die Acidität des Magensaftes herabgesetzt. Auch weist der Befund von Inulin im Erbrochenen am folgenden Tage

1) Komanos, Ueber die Verdauung des Inulin und seine Verwendung bei Diabetes mellitus. Dissert. Strassburg 1875.

2) Mendel und Nakaseko, Americ. Journ. of Physiol. 1900. Vol. 4. p. 245.

3) Bierry, Compt. rend. de l'Académie des sciences. T. 150. p. 117 und Compt. rend. de la Société Biol. T. 59. p. 256.

4) Bierre et Portier, Compt. rend. de la Société Biol. T. 52. p. 423.

5) Richaud, Compt. rend. de la Société Biol. T. 52. p. 416.

auf eine schwere Motilitätsstörung hin. Kosmanos meinte, dass die angebliche Unfähigkeit des Magensecretes, trotz seines Gehaltes an freier HCl, das Inulin zu hydrolysiren, daran lag, dass die freie HCl des Magensaftes procentisch nicht hinreicht, um die Umwandlung zu bewirken. Nach seinen Versuchen wäre dazu ein Gehalt von wenigstens 0,5 pCt. HCl nöthig.

Dagegen ist einzuwenden, dass die Acidität des reinen Magensaftes 0,5 pCt. HCl ist und nicht 2,17 pM., wie Kosmanos meint. Zweitens ist schon eine 2 prom. HCl-Lösung im Stande, die Spaltung hervorzurufen.

Wenn man Reagenzröhrchen mit 10 ccm 2 prom. HCl und 100 mg Inulin beschickt und in den Brutschrank bei 37° stellt, findet man nach 2 Stunden schon deutliche Reduction, und nach 8—10 Stunden ist schon Alles hydrolysirt. Im Wasserbade bei 40° unter fortwährendem Schütteln geht der Process noch viel schneller. Zusatz von Pepsin zeigt keinen Einfluss.

Um zu zeigen, dass die HCl nicht nur in vitro so wirkt, sondern auch im Magensaft, stellte ich die folgenden Versuche an. Magensaft eines Patienten mit Hypersecretion und Pylorusstenose Morgens nüchtern ausgehebert, nachdem Abends vorher der Magen gut ausgespült war, hatte die gleiche Wirkung wie eine HCl-Lösung von gleicher Stärke (3,2 pM.).

Auch fand ich im Mageninhalt eines Mannes mit normalen Aciditätsverhältnissen des Magensaftes, der eine Stunde nach Verfütterung einer Lösung von 20 g Inulin ausgehebert wurde, deutliche Reduction.

Zu denselben Resultaten, dass der Magensaft mittelst seines Gehaltes an HCl im Stande ist, einen Theil des Inulins in Fructose umzuwandeln, kamen auch Bierry, Bierry und Portier, Richaud u. A.

Komanos hat schliesslich an 9 Kaninchen und an einen Hund Inulin verfüttert. 7 Kaninchen, welche vorher 2—5 Tage gehungert hatten, bekamen am nächsten Tage 10—15 g Inulin mit Pferdefleisch. Sie wurden dann ungefähr 6—15 Stunden nach der Fütterung getödtet. Die Resultate waren immer dieselben. Es fand sich im Tractus intestinalis Inulin in wechselnden Mengen bis in das Coecum. Die Leber, in 2 Fällen untersucht, enthielt kein Inulin, der Urin auch nicht, er war ausserdem stets zuckerfrei.

Beim 8. und 9. Kaninchen und bei einem Hunde wurde das Pfortaderblut untersucht. Komanos will hierin deutlich Inulin nachgewiesen haben. Tödtung $5^1/_2$ Stunden nach der Fütterung. Das frische Blut mit Wasser verdünnt wurde $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden auf dem Wasserbade gekocht, heiss abfiltrirt und das Filtrat auf die Hälfte eingeengt. Dieses Filtrat reducirte das Kupferoxyd auch nach Behandlung von Diastase nicht, dagegen nach Zusatz von ein paar Tropfen HCl und Erwärmen zeigte es ganz deutlich Reduction. Wahrscheinlich war die beschriebene Enteiweissung bei der schwach alkalischen Reaction des Blutes nicht vollständig und es sind durch die Ansäuerung mit HCl die letzten Eiweisskörper, welche anfänglich die Zuckerreaction verhindert haben, ausgefällt, so dass diese Reduction Komanos einen positiven Inulinbefund hat vortäuschen können. Jedenfalls muss die Technik der Versuche nicht vollkommen gewesen sein, da er sonst eine Reduction durch den immer im



Blute vorhandenen Blutzucker hätte erhalten müssen. In der Vena cava fand Komanos stets Zucker, aber nie Inulin. Hieraus schliesst Komanos, dass Inulin unverändert in den Chylus und das Blut übergehe und dass es in der Leber assimilirt werde.

Zum Beweise dafür hat Komanos bei 2 Kaninchen eine concentrirte Inulinlösung in die Vena portae eingespritzt und diese abgebunden. Beide Thiere starben bald an Peritonitis. Er fand weder im Blut noch in der Leber oder in der Peritonealflüssigkeit Inulin. Komanos giebt selbst an, dass „solche Versuche nicht als maassgebend angesehen werden können".

Inulin in die Vena cruralis eingespritzt fand er ebenso wie Külz, der es intraperitoneal einspritzte, unverändert im Urin zurück.

Sandmeyer[1]) hat in seiner bekannten Arbeit „Ueber die Folgen der Pankreasexstirpation beim Hunde" auch das Inulin geprüft. Er exstirpirte bei einigen Hunden den grössten Theil der Pankreasdrüse und liess einen kleinen Theil in Situ. Derselbe verödete dann nach längerer oder kürzerer Zeit. Dieser Zeitpunkt wurde charakterisirt dadurch, dass der Diabetes, welcher vorher nur sehr leicht war, plötzlich einen sehr ernsten Charakter annahm. Die Hunde magerten jetzt rasch ab, zeigten bedeutende Glykosurie und Stickstoffverluste und hatten sehr oft Verdauungsstörungen, besonders Diarrhoen, wie sie nach Wegfall der Pankreasfunction leicht vorkommen können.

So ging ungefähr die Hälfte der N-Ausfuhr mit den Fäces verloren. Die Hunde gingen dann auch langsam ein.

Beim 2. Hunde wurden nun 127,5 g Amylum verabreicht und es fanden sich 21,75 pCt. wieder in den Fäces zurück (wie untersucht, ist nicht angegeben). Hierbei hatte das Thier Diarrhoe. Beim selben Thier wurden 80 g Inulin gegeben und es fanden sich 46,1 g in den Fäces wieder (auch hier keine Methode der Bestimmung angegeben).

Bei den Versuchen mit Kaninchen der vorigen Untersucher, die mit relativ kleinen Mengen Inulin angestellt wurden, hatten sehr oft die Thiere Diarrhoe. Bei meinen eigenen Versuchen an mir selbst mit 200 g Inulin angestellt, einer relativ kleinen Dosis, stellte sich immer eine ziemlich heftige Diarrhoe ein, wodurch eine beträchtliche Menge Inulin ausgeschieden wurde. Infolgedessen glaube ich, dass bei den pankreaslosen Hunden Sandmeyer's um so eher Darmstörungen aufgetreten sind, obschon S. es nicht besonders in den Versuchsprotokollen vermerkt hat.

Auf diesen einzigen Versuch bei einem pankreaslosen Hunde gründet Sandmeyer sein abfälliges Urtheil über das Inulin in der Therapie des Diabetes beim Menschen und hierauf stützt sich auch Laf. Mendel, wenn er die Ausnützung des Inulins im Organismus in Zweifel zieht. Ich verweise weiter auf Strauss[2]), bei dessen Versuchspersonen ich selbst bei Verabreichung von Inulin zu der Nahrung keine nemmenswerthe Mengen Kohlehydrat in den Fäces zurückfinden konnte.

1) Sandmeyer, Zeitschr. f. Biologie. 1894. Bd. 31. S. 12.
2) Strauss, Berlin. klin. Wochenschr. 1912. No. 26.

Bemerkenswerth hierbei ist, dass gerade in einem Fall mit Anacidität bei Achylia gastrica die Werthe der Kohlehydrate in den Fäces am höchsten sind, dagegen normale Werthe bei einem Patienten mit Anacidität in Folge Carcinoma ventriculi. Es wurden jeden Tag 100 g Inulin verabreicht. Külz[1]) sowie Socyn[2]), Neubauer[3]), Frerichs fanden ebenfalls in den Fäces ihrer Patienten kein Inulin.

Naunyn[4]) liess durch seinen Schüler Socyn an einem einzigen Fall den Einfluss der Verabreichung eines Topinamburmehls bis zu 150 g mit 78 pCt. Inulin während längerer Zeit verfolgen und kam dabei zu einem wenig günstigeren Urtheil.

Mendel[5]) warnt vor dem Inulin, da er annimmt, dass das Inulin nicht assimilirt wird wegen Mangels eines specifischen Enzyms. Er meint, dass es mit den Fäces wieder ausgeschieden wird. Was das letzte betrifft, so verweise ich auf die obigen Bemerkungen und meine eigenen Untersuchungen.

Mitchel und Mendel[6]) fanden, dass parenteral eingeführtes Inulin unverändert und beinah quantitativ wieder ausgeschieden wird, was auch Külz und Komanos schon gefunden haben. Dies ist auch zu erwarten, denn diese Eigenschaft hat das Inulin mit den meisten anderen Polyhexosen gemein wie Saccharose, Amylum[7]) usw.

Guis Teyxeira[8]) empfiehlt das Inulin als Brotzusatz. Strauss hat aber mit verschiedenen Sorten Inulinbrot stets Misserfolge gesehen, in Fällen, wo sich das Inulin wohl bewährte.

A. Persia[9]) hat mit Inulin auch gute Erfahrungen gemacht und hebt u. a. hervor, dass er in den Fäces niemals grosse Mengen wiedergefunden hat.

Strauss[10]) gebührt das Verdienst, dass Inulin, welches durch das abfällige Urtheil von Naunyn, Lafayette Mendel und Sandmeyer in Misscredit gekommen war, wieder bei der Therapie des Diabetes in Ehren gebracht zu haben. Bei einer grösseren Serie Diabetiker wurde es systematisch erprobt und beinahe ausnahmslos mit ausgezeichnetem Resultate besonders in schweren Fällen. Wie schon erwähnt, wurde von mir in den Strauss'schen Fällen keine nennenswerthe Mengen Inulin in den Fäces aufgefunden. Strauss hebt den unverkennbaren günstigen Einfluss der Inulindarreichung auf die Acidosis hervor und sieht darin m. E. mit Recht einen Beweis für die Resorption des Inulins.

---

1) Külz, l. c.
2) Socyn, Inaug.-Dissert. Strassburg 1894.
3) Neubauer, Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 32.
4) Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1906.
5) Mendel, Centralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. des Stoffw. 1908. Bd. 3. No. 17.
6) Mitchel u. L. Mendel, Americ. Journ. of Physiol. 1900. Bd. 4. S. 245.
7) Claude Bernard, Leçons sur de Diabète. Paris 1874.
8) Guis Teyxeira, Boll. Chim. Farm 43. nach Maly. 1905. S. 822.
9) A. Persia, Beitrag zur Kur des Diabetes. Nuova Rev. Chimoterapeutica 8. 1905. nach Maly. 1905. S. 822.
10) H. Strauss, Therapie der Gegenwart. 1911, Aug. Deutsche med. Zeitschr. 1911. No. 52. Berl. klin. Wochenschr. 1912. No. 26.



Ganz neuerdings, als meine eigenen Versuche schon im Wesentlichen abgeschlossen waren, stellte Lewis[1]), ein Schüler Lafayette, B. Mendel's, bei sich selbst Ausnützungsversuche mit Inulin an und fand dasselbe nicht in den Fäces wieder. Er beobachtete eine bemerkenswerthe intestinale Gährung. Er constatirte, dass die Acidität des Magensaftes eines Hundes, dem Inulin mittels Magenschlauchs verabreicht war, genügte, um schon nach $^1/_2$ Stunde einen Theil des Inulins zu hydrolysiren.

Hieraus schliesst Lewis 1. dass ein Theil des Inulins im Magen hydrolysirt wird abhängend von der Verweildauer der Ingesta im Magen und den individuellen Eigenschaften des Magens, 2. dass das Inulin, welches als solches unverändert den Magen verlässt, der Ausnützung entgeht und dem bacteriellen Zerfall zum Theil anheimfällt, welche nicht zu einer Abspaltung von Kohlehydraten führt. Ein letzter Theil, der der bacteriellen Action entgeht, wird mit den Fäces ausgeschieden. Hierauf hin stellt Lewis den Nährwerth des Inulins in Frage. Seine Befunde stimmen mit den meinigen überein. Seiner 2. Schlussfolgerung kann ich aber nicht beiflichten, denn die Producte der bacteriellen Vergährung sind für den Stoffwechsel doch nicht verloren. Ich werde später hierauf zurückkommen bei der Besprechung meiner Versuche.

Meine eigenen Versuche wurden mit einem Inulin angestellt, das mir die Firma Bayer & Cie. in Elberfeld zur Verfügung gestellt hat. Es bestand aus 13 Paketen à 100 g. Weil die Fabrik mit der Anfertigung des Präparates aufgehört hat, war das unser ganzer Vorrath. Die 1300 g wurden zusammengethan und gut gemischt.

Zunächst wurden einige Trockenbestimmungen gemacht. Die Proben wurden während 24 Stunden im Thermostat auf 100° erwärmt, dann im Exsiccator im Vacuum über Chlorcalcium abgekühlt und sofort gewogen.

1,4161 g gab 1,2573 g Trockensubstanz = 88,786 pCt.,
1,0073 g „ 0,8943 g „ = 88,780 „

Weil Inulin hygroskopisch ist und seinen Wassergehalt ziemlich festhält, kann man sagen, dass die Trockensubstanz um 90 pCt. herum schwankt. In Berlin fand ich bei einigen Analysen einen Trockengehalt von 90,53 pCt. im Mittel. Das „Inulin" löste sich beinahe vollständig in heissem Wasser, es bleibt nur ein geringer flockiger Niederschlag übrig. Auf 7,6335 g Inulin = 6,7773 Trockensubstanz betrug dieser Niederschlag, auf dem Filter bis zur Gewichtssubstanz getrocknet, 9,1 mg = 0,134 pCt.

Eine kleine Probe des Inulins wurde zur Untersuchung auf Stickstoff mit Na in ein trockenes Reagensröhrchen gebracht und erhitzt. Nach Verbrennung des Inulins wurde es in einen kleinen Erlenmeierkolben mit 30 ccm aq. dest. gefüllt, getaucht, wobei das Reagensröhrchen zersprang. Dann wurde filtrirt. Das Filtrat wurde mit Ferrichlorid und Ferrosulfat versetzt, erwärmt und dann HCl in Ueberschuss zugefügt. Es entstand hierbei keine blaue Farbe, es hatte sich kein CN gebildet. Das Präparat ist also frei von organischen N-Verbindungen.

Mit CuO gab unser Inulin keine Reduction.

1) H. B. Lewis, Journ. of the Americ. med. Association. 1912. S. 1176.



Wenn das Präparat in heissem Wasser gelöst ist, ist es sehr schwer, dasselbe durch Kälte völlig auszufällen, sogar nach mehreren Tagen ist immer noch ein kleiner Theil gelöst, der mit Alkohol eine Fällung giebt. Durch Alkohol kann man das Inulin schon vollständiger fällen, aber ein Filtrat bekommt man immer, sei es auch ein sehr geringes Präcipitat durch Ueberschuss von Aether, worin Inulin absolut unlöslich ist.

Am geeignetsten und bequemsten kam es uns vor, die Bestimmung des Inulins durch Reduction nach Spaltung mit HCl vorzunehmen. Die HCl-Lösung muss eine sehr verdünnte sein, weil durch einen stärkeren Gehalt an HCl die entstehende Lävulose, im Gegensatz zu Dextrose, vernichtet wird.

Zur Aichung dieser Methode gingen wir so vor, dass eine bestimmte Menge Inulin in heissem Wasser gelöst und mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt wurde. Von dieser Stammlösung, welche nur einen halben Tag haltbar ist, weil nachher das Inulin auszufallen begann, wurden bestimmte Mengen mit HCl in bestimmter Concentration zersetzt, so dass die Menge Flüssigkeit stets 100 ccm war, und dann im kochenden Wasserbade eine wechselnde Zeit am Rücklaufkühler erwärmt, so dass während der Procedur die Concentration der Salzsäurelösung annähernd gleich blieb. Dann wurde mit NaOH genau neutralisirt, auf 250 oder 200 ccm aufgefüllt, und hiervon wurde dann die Zuckerbestimmung nach G. Bertrand[1]) gemacht. Als Grundlage zur Berechnung der Lävulose wurde die Tabelle für Invertzucker genommen, weil für Lävulose keine angegeben ist.

Es wurde $^1/_4$ pCt. HCl als Säureconcentration benutzt, stets wurden Doppeltbestimmungen gemacht.

In einer Lösung, die 338,41 mg Inulin (Trockensubstanz) enthielt, fand ich nach einer Stunde 267,5, nach $^1/_2$ Stunde 281,25 mg Lävulose resp. 77,96 pCt. und 83,11 pCt.

In einer Lösung von 1,0486 mg fand sich

nach $1^1/_2$ Std. 0,9225 mg Lävulose = 87,97 pCt.
„ $^1/_2$ „ 0,8975 „ „ = 85,59 „
„ $^1/_4$ „ 0,9256 „ „ = 87,27 „

In einer Lösung von 0,5243 mg Inulin fand ich nach $^1/_2$ Stunde 0,4387 mg Lävulose = 85,59 pCt.

In einer Lösung von 0,8625 mg Inulin nach $^1/_4$ Stunde 0,75625 mg Lävulose = 87,69 pCt.

In einer Lösung von 0,43129 mg Inulin nach $^1/_4$ Stunde 0,3825 mg Lävulose = 89,28 pCt.

Wie man sieht, ist diese Methode nicht ganz genau und liefert nur approximative Werthe, aber es geht doch schon hieraus hervor, dass nach $^1/_4$ Stunde Erwärmung die besten Resultate zu bekommen sind. Dies stimmt mit den Befunden von Honig und Schubert[2]) überein, dass beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren das Maximum an Fructose binnen 15 bis 20 Minuten gebildet wird, wobei als Zwischenproducte der Hydrolyse dextrinartige Stoffe auftreten.

1) G. Bertrand, Bull. de la soc. Chim. 3. Serie. 1906. T. 35. p. 1285.
2) Monatsh. f. Chemie. 1882. Bd. 8. S. 1529.

Ueber Respirationsversuche mit Inulin ist nichts bekannt. Diese Versuche wurden nach der Methode von Zuntz-Geppert ausgeführt.

In entsprechenden Vorversuchen wurde bald erlernt, Stunden lang ruhig und gleichmässig bei geschlossener Nase, durch das zwischen Lippen und Kieferrand geschobene Gummimundstück mittels zweier leichtspielenden Ventile aus Kalbsdünndarm gegen die Gasuhr zu athmen. Die letzte Mahlzeit wurde um 12 oder 1 Uhr mittags am Tage vor dem Versuche genommen. Am nächsten Morgen wurde dann, um ungefähr 8 Uhr, mit den Respirationsversuchen angefangen. Die Versuchsperson legte sich bequem auf einen Liegestuhl in absoluter Muskelruhe, mit einer wollenen Decke bedeckt in einem gut ventilirten Zimmer und begann bald darauf gegen die Gasuhr zu athmen. Die Nase wurde durch eine Klemme abgeschlossen. Die Vorversuche dauerten stets ungefähr 15 Minuten und dann wurde mit der Probeentnahme begonnen. Der Hauptversuch dauerte 15—20 Minuten.

Nachdem 1 oder 2 Nüchternversuche gemacht worden waren, wurden 200 g Inulin in möglichst wenig heissem Wasser gelöst, abgekühlt und des faden und schlechten Geschmackes der concentrirten Inulinlösung wegen durch Magenschlauch eingenommen. Es wurden bis zum Abend jede 1 bis 2 Stunden Respirationsversuche gemacht. Es stellte sich regelmässig 4—6 Stunden nach der Einnahme eine ziemlich profuse Diarrhoe mit starker Gasbildung ein.

Bei einem Controlversuch mit Hafermehl fand das nämliche in nicht so starkem Maasse statt. Es wird dadurch eine ziemliche Quote der Kohlehydrate unverdaut ausgeschieden.

Versuchsperson A. G., 29 J., 75 kg (Gaswechsel-Tabellen I—VI).

Es wurde im Urin niemals Inulin oder Zucker gefunden.

Versuch IV wurde auf zweimal 24 Stunden ausgedehnt.

Es geht aus diesen Versuchen hervor:

α) Eine deutliche Erhöhung des R. Q. zum Zeichen, dass Kohlehydrate nach Inulinzufuhr mehr verbrannt werden.

β) Die Erhöhung des R. Q. ist zwar deutlich aber relativ gering und zieht sich in die Länge, was man wohl so interpretiren muss, dass die Umsetzung des Inulins im Stoffwechsel relativ langsam vor sich geht.

γ) Deutlich ist auch die Erhöhung des O_2-Verbrauches, ein Zeichen der sogenannten Verdauungsarbeit.

Bei Versuch II und V wurden die Fäces quantitativ auf Inulin untersucht. Die Fäces wurden mit Kohle abgegrenzt und unter Toluol bewahrt. Sie wurden frisch verarbeitet. Der dünnflüssige Kot wurde gesammelt, gut gemischt und hiervon Proben entnommen.

Versuch II: Gesammtgewicht der Fäces 2128 g. Die Doppelproben von ungefähr 50 g wurden $^1/_4$ Stunde mit 100 ccm Wasser gekocht, dann heiss in einer kräftigen elektrischen Centrifuge scharf ausgeschleudert. Das Präcipitat wurde mit heissem Wasser ausgewaschen und dieses Wasser zum ursprünglichen Centrifugat zugefügt und nochmals heiss durch Kieselgur filtrirt.



Dann wurden aliquote Theile dieser Proben mit HCl zersetzt, so dass das Ganze $^1/_4$ pCt. HCl besass. $^1/_4$ Stunde hydrolysirt und dann neutralisirt. Hierin wurde die Zuckerbestimmung nach Bertrand gemacht. Die Resultate stimmten ziemlich miteinander überein. Es fand sich in der gesammten Menge Fäces im Mittel 37,7 g Lävulose = 42,8 g Inulin = **24,1** pCt. des eingeführten Inulins.

In Versuch V fand ich bei 908 g Fäces 25,66 g Fructose = 29,2 g Inulin = **16,5** pCt. des eingeführten Inulins.

Es steht also fest, dass bei diesen Respirationsversuchen der grösste Theil des Inulins verwerthet und verbrannt ist. Die Versuche, welche über den Einfluss des Inulins auf die Glykogenbildung angestellt sind, haben gezeigt, dass Inulin nicht als Glykogen deponirt wird, folglich muss alles verbrannt werden. Es bestehen nun verschiedene Möglichkeiten.

1. Im Magen wird sämmtliches Inulin zu Lävulose gespalten.
2. Das Inulin wird als solches resorbirt und gelangt mit dem Blute der Vena portae in den Kreislauf und wird im Körper weiter verbrannt.
3. Das Inulin wird im Darm durch Bacterienwirkung zu gewissen Kohlehydratsäuren oxydirt und als solche resorbirt und assimilirt.

ad 1. Dass ein Theil des Inulins durch die HCl des Magensafts gespalten wird, steht fest, aber dieses kann nur ein kleiner Theil sein, weil die Verweildauer des Inulins im Magen zu kurz ist und weil auch bei anaciden keine grösseren Mengen Inulin in den Fäces wiedergefunden haben.

ad 2. Die 2. Hypothese ist diejenige von Komanos; a priori scheint der 2. Theil dieser Hypothese unwahrscheinlich, weil im Organismus kein Ferment bekannt ist, welches das Inulin spaltet, auch nicht in der Leber. Inulin, welches dann als solches resorbirt wird, würde dann gleichstehen mit intravenös injicirtem Inulin und ebenso wie Rohrzucker unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden. Dass aber das Inulin im Blute der Vena portae als solches aufgenommen werden kann, dagegen ist nichts einzuwenden, obschon die Beweise von Komanos nicht stichhaltig sind.

Um diese Möglichkeit zu beweisen, stellte ich folgende Versuche an:

2 Kaninchen hungerten 2 Tage. Eins bekam durch Magenschlauch 30 g Inulin gelöst zugeführt. Von beiden wurde 5 Stunden nach dieser Fütterung das Blut der Vena portae vor und nach Spaltung mit HCl quantitativ auf Blutzucker untersucht. Als Blutzuckerbestimmungsmethode wurde die von Frank und Möckel[1]) benutzt, welche sich mir gut bewährte. Der Salzsäuregehalt des zu hydrolysirenden enteiweissten Blutes war $^1/_4$ pCt. Die Hydrolisirung dauerte $^1/_4$ Stunde. Gefunden wurde

	beim Inulin-Kaninchen (1120 g)	beim Control-Kaninchen (720 g)
vor der Hydrolyse:	1,97 pM.	0,514 pM.
nach der Hydrolyse:	2,32 pM.	0,514 pM.

1) Frank und Möckel, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 69.



Bei 2 anderen Kaninchen fanden wir aber in beiden Fällen nach Spaltung weniger Reduction wie vor der Spaltung. Es würde wohl der Mühe werth sein, diese Versuche in grösserem Umfange weiter fortzusetzen.

Man muss hierbei in Betracht ziehen, dass ein relativ grosses Quantum Inulin eingebracht wurde, sodass der Körper mit Inulin überschwemmt wurde. Abderhalden[1]) hat ja eben auf diesem Princip eine Methode ausgearbeitet, gewisse Nahrungsmittel parenteral einzuverleiben. Er verfüttert grosse Mengen eines Nahrungsmittels, sodass der Tractus intestinalis damit überschwemmt wird, welches dann ungespalten im Blute aufgenommen wird und so im Körper kreist.

Bei der Diabetes-Therapie wurden relativ viel kleinere Mengen (100 g) über den ganzen Tag vertheilt zur Resorption geboten, sodass es mir nicht wahrscheinlich vorkommt, dass die Resorption des unveränderten Inulins in dem Vena portae-Blute der essentielle Modus der Aufnahme ist.

Auch bei den Resorptionsversuchen, bei welchen 200 und 250 g Inulin auf einmal eingenommen wurden, war niemals Inulin im Urin nachzuweisen. Immerhin kann man die Hypothese der Aufnahme durch die Vena portae nicht mit absoluter Sicherheit ausschliessen.

Es bleibt nun noch die dritte Möglichkeit zu discutiren.

Es ist vornehmlich Klotz[2]), der auf die Bedeutung dieser Kohlehydratsäuren bei der Ernährung hingewiesen hat im Anschluss an die sehr interessanten Untersuchungen von G. Rosenfeld[3]).

G. Rosenfeld ist bekanntlich der Ansicht, dass das Fett nur „in der Flamme der Kohlehydrate“ verbrennt. Kohlehydratsäuren hingegen konnten die Verfettung der Leber beim phloridzindiabetischen Hungerhunde nicht verhindern, also die Verbrennung der Fette nicht bewirken. Er fand weiter, dass die orale Glykosezufuhr Glykogen bildet, die Leberverfettung verhindert und vom Diabetiker nicht oxydirt wird. Die intravenös gegebene Glykose dagegen bildet keine oder wenig Glykogen und verhütet die Leberverfettung nicht, dagegen wird sie vom Diabetiker grösstentheils verbrannt. R. nimmt zwei verschiedene Oxydationswege der Glykose an, eine transglykogene oder hepatische, eine glykogene oder anhepatische.

Man müsste im Rahmen dieser Anschauung annehmen, dass, wenn man dem Diabetiker ein von ihm oxydirbares Kohlehydrat geben will, es ein solches sein muss, dass daraus kein oder wenig Glykogen gebildet wird.

Aus Glykonsäure, Glykosamin, Zuckersäure etc. wird kein Glykogen gebildet. Die anhepatische Verbrennung der Glykose geht möglicher Weise über einen Weg, der nicht allzu weit von den Glykonsäuren und Zuckersäuren vorbeiführt.

---

1) Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 68.

2) Klotz, Ergebnisse der inneren Medicin und Kinderheilkunde. Bd. 8. — Berl. klin. Wochenschr. 1911. No. 37.

3) G. Rosenfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1906. S. 978. — Ebenda 1907. S. 1663. — Ebenda 1908. S. 828.



Baer und Blum[1]) fanden u. a., dass Glutarsäure und Zuckersäure vollkommen verbrannt wurden und beim Hunde mit Pflorizindiabetes Verschwinden der Glykosurie und Acidosis und starkes Absinken der N-Ausscheidung bewirkten.

Klotz findet in diesen Versuchen eine Erklärung für das Resultat der Haferkuren. Er meint, dass im Gegensatz zu Weizenmehl, welches als Zucker in den intermediären Stoffwechsel eintritt, das Hafermehl aufgespalten wird und so zum grössten Theil den anhepatischen Weg geht als Hexonsäure.

Er fand entsprechend auch beim Hunde nach Haferverfütterung und Phloridzin Fettleber. Baumgarten und Grund[2]) fanden das Umgekehrte. Dies[3]) beruht wohl darauf, dass sie ihre Hunde vorher mit Fleisch gefüttert hatten. Diese Thiere haben eine exquisit proteolytische Darmflora und können Hafermehl dann nicht vergähren.

Weizenmehl ist schwerer bakteriell abzubauen als Hafer.

(Doch fanden Blum[4]), Baumgarten und Grund, Strauss[5]) die Weizenkur ebenso wirksam wie die Haferkur.)

Schon Naunyn[6]) fand, dass bei erfolgloser Haferkur die Stuhlbakterienmenge, gewogen nach der Methode von Strasburger, nicht vermehrt war, während bei gelungenen Haferkuren dieses wohl der Fall war.

Aller Wahrscheinlichkeit nach ist auch Inulin ein günstiger Nährboden für die amylolytische Darmflora. Es traten in allen meinen Inulinversuchen intestinale Gährungserscheinungen auf in noch stärkerem Maasse wie beim Haferversuch. Lewis hat dies ebenfalls bemerkt. Manchmal traten auch bei den Kaninchen nach Inulin Diarrhoen auf. Dieser kräftigen Darmflora gelingt es dann möglicher Weise, das Inulin über die Klippen der Lävulosestufe zu bringen und im Wesentlichen zu vergähren. Es lässt sich hierdurch auch ungezwungen erklären, dass durch Inulin wenig oder kein Glykogen gebildet wird. Wie dem auch sei, jedenfalls meine ich bewiesen zu haben, dass wir im Inulin ein Kohlehydrat besitzen, das vom Menschen gut ausgenutzt und verbrannt wird und das verdient, bei der diätetischen Therapie des Diabetes eine grössere Rolle zu spielen, als dies bis jetzt der Fall ist.

Herrn Dr. A. Bornstein bin ich für die gütige Unterstützung und Leitung bei meiner Arbeit zu grossem Danke verpflichtet. Herr Dr. Kaufmann war so freundlich, mir bei den Respirationsversuchen zu helfen.

1) Baer und Blum, Schmiedeberg's Archiv. Bd. 65.

2) Baumgarten und Grund, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1911. Bd. 104.

3) Klotz, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1911. No. 9.

4) Blum, Münchener med. Wochenschr. 1911. No. 27. — Sem. Méd. 1911. No. 27.

5) Strauss, Deutsche med. Wochenschr. 1912. No. 10.

6) Lipetz, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56.



Anhang: Protokolle der Respirationsversuche.

Tabelle I.

2. 5. 1912. Zimmertemperatur 15°.

No.	Anfang	Ende	Ventilation reducirt auf 0° und 760 mm pro Min.	CO_2-Prod.	O_2-Defic.	CO_2-Prod.	O_2-Verbr.	Respirationsquotient	Anmerkungen
des Versuchs				i. d. Ventil.-Luft		pro Minute			
				pCt.	pCt.	ccm	ccm		
A.	7^{53}	8^{01}	4,136	3,99	5,171	165,0	213,9	0,7716	Nüchternwerth.
B.	9^{17}	$9^{32\frac{1}{2}}$	4,659	3,92	5,202	182,64	242,37	0,753	8^{30} 200 g
C.	10^{21}	10^{37}	4,932	3,98	4,908	196,3	242,06	0,811	Inulin.
D.	11^{37}	11^{54}	4,802	4,23	5,007	203,43	240,43	0,845	
E.	12^{22}	$12^{36\frac{1}{2}}$	5,016	3,745	4,3755	287,81	219,5	0,856	
F.	1^{45}	2	4,842	4,105	4,938	198,76	239,1	0,831	
G.	2^{55}	3^{09}	5,0404	3,805	4,669	191,6	235,3	0,815	
H.	4^{19}	$4^{34\frac{1}{2}}$	4,951	3,92	4,696	194,1	232,5	0,835	
I.	5^{48}	$6^{04\frac{1}{2}}$	4,878	3,92	4,734	191,25	232,02	0,828	

Tabelle II.

7. 5. 1912. Zimmertemperatur 15°.

A.	9^{32}	9^{49}	4,339	3,90	5,087	169,2	220,73	0,7666	8^{30} 190 g
B.	11^{36}	11^{51}	5,005	3,995	4,594	199,97	229,95	0,8696	Inulin.
C.	12^{36}	12^{52}	4,711	4,035	4,88	190,09	229,9	0,8268	
D.	2^{33}	$2^{39\frac{3}{4}}$	4,6218	4,09	5,164	189,03	238,68	0,7917	
E.	4^{42}	$4^{58\frac{3}{4}}$	4,619	4,105	5,077	189,61	234,52	0,8085	
F.	5^{48}	$6^{03\frac{1}{2}}$	4,766	4,15	5,116	197,8	243,85	0,8112	
G.	7^{03}	$7^{18\frac{1}{2}}$	4,765	3,905	4,605	186,0	219,45	0,848	
H.	8^{13}	8^{29}	4,688	3,89	4,849	182,38	227,34	0,802	
I.	9^{02}	9^{18}	4,260	3,90	4,663	166,15	198,60	0,8636	

Tabelle III.

9. 5. 1912. Zimmertemperatur 15° R.

I	8^{44}	9^{03}	3,914	4,075	5,421	159,49	212,13	0,75187	Nüchtern-
II	10^{17}	$10^{33\frac{1}{2}}$	4,556	3,71	5,029	169,02	229,11	0,737	werth.
III	11^{21}	$11^{37\frac{1}{2}}$	4,56	4,055	4,863	183,01	222,22	0,8235	9^{10} 200 g
IV	1^{01}	$1^{16\frac{3}{4}}$	4,403	3,74	4,32	164,66	213,4	0,7716	Inulin.
V	3^{25}	$3^{40\frac{1}{2}}$	4,837	3,91	4,597	189,13	222,49	0,8506	
VI	5^{05}	$5^{20\frac{3}{4}}$	4,683	4,105	4,735	192,24	221,75	0,8664	
VII	6^{21}	6^{37}	4,679	3,90	4,638	182,47	217,0	0,8402	
VIII	7^{13}	$7^{29\frac{1}{2}}$	4,692	3,725	3,698	178,03	173,5(?)	1,003(?)	

Tabelle IV.

23. 5. 1912. Zimmertemperatur $15\frac{1}{2}$° R.

I	7^{59}	8^{20}	4,056	4,33	5,135	175,6	208,3	0,8432	Sehr unregel-
II	8^{27}	8^{44}	4,079	4,36	5,269	177.3	214,9	0,8275	mässig ab-
III	10^{30}	10^{46}	4,585	4,025	4,807	184,5	220,4	0,837	gerollt. I u.
IV	12^{15}	$12^{30\frac{1}{2}}$	4,697	4,165	4,675	195,6	219,6	0,8909	II Nüchtern-
V	3^{45}	4	4,851	4,125	4,882	200,1	236,8	0,8449	werthe. 9^{05}
VI	6^{30}	$6^{47\frac{1}{2}}$	4,197	4,31	5,282	180,9	221,7	0,816	250 g Inulin.
VII	8^{33}	$8^{50\frac{1}{2}}$	4,244	4,09	5,183	189,1	220	0,789	
VIII	10^{28}	10^{44}	4,0796	4,105	5,024	167,4	205	0,817	
IX	12^{38}	12^{52}	4,556	3,985	4,742	181,6	216	0,8403	24. 4.
X	3^{15}	3^{30}	6,217	4,14	4,631	257,4	287,9	0,894	sehr unruhig.
XI	7^{15}	7^{32}	4,2498	3,90	4,77	165,7	202,8	0,8175	
XII	12^{20}	12^{37}	4,3372	3,555	4,792	154,2	207,9	0,7417	
XIII	12^{40}	$12^{57\frac{1}{2}}$	4,275	3,795	4,583	162,2	195,9	0,828	

Tabelle V.

12. 5. 1912.

No.	Anfang (des Versuchs)	Ende (des Versuchs)	Ventilation reducirt auf 0° und 760 mm pro Min.	CO_2-Prod. i. d. Ventil.-Luft pCt.	O_2-Defic. i. d. Ventil.-Luft pCt.	CO_2-Prod. pro Minute ccm	O_2-Verbr. pro Minute ccm	Respirations-quotient	Anmerkungen
I	8^{44}	9^{01}	4,249	3,97	4,898	168,7	208,1	0,8105	
II	9^{27}	$9^{45\frac{1}{2}}$	3,9404	3,84	4,755	151,3	187,3	0,8076	(?)
III	12^{37}	12^{55}	4,363	4,055	5,116	177	228,2	0,7926	11 200 g
IV	2^{30}	2^{47}	4,5197	4,06	5,017	183,5	226,7	0,8093	Inulin.
V	4^{40}	4^{55}	4,631	3,82	4,526	176,9	209,6	0,844	
VI	6^{25}	6^{42}	4,2915	4,10	4,768	175,9	204,6	0,8599	
VII	8	8^{16}	4,444	3,875	4,575	172,2	203,3	0,847	

Tabelle VI.

18. 5. 1912.

No.	Anfang	Ende	Ventilation	CO_2-Prod. pCt.	O_2-Defic. pCt.	CO_2-Prod. ccm	O_2-Verbr. ccm	Respirations-quotient	Anmerkungen
I	8^{53}	$9^{11\frac{1}{2}}$	4,0737	4,05	5,086	165	207,2	0,796	Nüchtern-
II	1^{05}	1^{20}	4,963	3,86	4,642	191,6	230,4	0,8315	werth.
III	2^{50}	$3^{07\frac{1}{2}}$	4,6379	4,09	4,448	189,7	206,3	0,9195	11^{12} 150 g
IV	5^{25}	5^{42}	4,2817	4,22	5,129	180,6	219,5	0,8226	Hafermehl
V	7^{14}	7^{30}	4,140	4,07	5,411	169	224	0,8362	per os.
VI	8^{20}	$8^{36\frac{1}{2}}$	4,362	4,025	4,877	175,5	212,7	0,8253	

XVI.

Aus der I. med. Klinik in Wien (Vorstand: Hofrath Prof. C. v. Noorden).

Kann der Cystinschwefel im Organismus antiseptische Eigenschaften entfalten?

Von

Dr. **Paul Saxl,**

Assistenten der Klinik.

Seitdem die experimentelle Pathologie und im Besonderen die Erforschung der Antikörperbildung im Organismus zahlreiche Factoren eigener Art aufgedeckt hat, die an den baktericiden Eigenschaften des Organismus theilnehmen, ist die Frage weniger oft gestellt worden: Welche Substanzen bezw. Vorgänge rein chemischer Natur haben an dem hohen antiseptischen Leistungsvermögen des lebenden Organismus Antheil?[1]). Und doch hat diese Frage gewiss auch heute nicht an Berechtigung verloren.

Ziegler schrieb in seiner Prorectoratsrede dem Rhodan in der Selbstdesinfection des Organismus eine grosse Rolle zu[2]). Die Anschauung geht jedoch über theoretische Möglichkeiten nicht hinaus, und dies um so weniger, als sie auf der Voraussetzung stark antiseptischer Eigenschaften des rodanhaltigen Mundspeichels beruht. Diese wurde jedoch bei genaueren Untersuchungen vermisst [Sanarelli, Hungenschmidt, Triolo[3])].

Späterhin hat Clairmont[4]) gezeigt, dass der menschliche Speichel, der bekanntlich relativ reich an Rhodanalkali ist (ca. 0,01 pCt.), nicht jene intensiv antiseptischen Eigenschaften besitzt, die ihm gemeiniglich zugeschrieben werden. Clairmont fand nur relativ geringfügige Entwicklungshemmung im Speichel. Und da wir eine derartige Entwick-

1) Die antiseptischen Eigenschaften des Organismus hören mit dem Tode nicht völlig auf. Conradi (Hofmeister's Beitr. z. phys. u. pathol. Chemie, Bd. 1) konnte in Autolysaten von Organen noch deutliche baktericide Eigenschaften nachweisen; in gemeinsam mit Leo Hess ausgeführten (unveröffentlichten) Versuchen konnten wir diese Beobachtungen Conradi's bestätigen. Aus ihnen geht hervor, dass den structurell und chemisch destruirten Zellresten bezw. selbst den durch Tonkerzen zellfrei filtrirten Autolysaten baktericide Eigenschaften innewohnen.

2) Aehnliche Vorstellungen sprechen Edinger (Deutsche med. Wochenschr. 1898), Martinotti (Centralbl. f. Bakteriol., 1896, Bd. 19) und A. Müller (ebenda, 1895, Bd. 17) aus.

3) Sanarelli, G., Centralbl. f. Bakteriol. 1891. Bd. 10. — Hungenschmidt, A., Annales de l'Institut Pasteur. 1896. — Triolo, Centralbl. f. Bakteriologie. 1898.

4) Clairmont, Paul, Wiener klin. Wochenschr. 1906.



lungshemmung auch auf anderen Schleimhäuten und in Schleimsecreten (Vagina!) kennen, wo Rhodan in grösseren Mengen nicht nachweisbar ist, gehen wir wohl nicht fehl, die Beweisführung, dass der Speichel gerade dem Rhodanalkali seine antiseptischen Fähigkeiten verdankt, nicht für erbracht zu halten.

Auch dem Mucin wurden antiseptische Eigenschaften zugeschrieben [Arloing[1]]. Jedenfalls können auch sie nicht beträchtlich sein, denn das antiseptische Leistungsvermögen stark mucinhaltiger Secrete ist ebenso gering, wie das des Speichels. Ferner ist das chemische Verhalten der Mucine nach dem heutigen Stande unseres Wissens so verschieden, dass man von einem Mucin auf andere keine Schlüsse ziehen kann. In früheren Zeiten hielt man die Galle für ein antiseptisches Agens. J. Leubuscher konnte jedoch keine entwicklungshemmenden oder gar baktericiden Eigenschaften der Galle nachweisen. Dies wurde in der Folgezeit mannigfach bestätigt. Verwenden wir doch heute Gallenanreicherung für Nährböden! Hingegen konnte der genannte Autor feststellen, dass die Taurocholsäure und die Glycocholsäure in gesättigter Lösung antiseptisch wirken, ein Vorgang, dem eine Bedeutung für den lebenden Organismus kaum zuzuschreiben ist[2]).

Auch meine Untersuchungen galten der Frage, inwieweit ein im Organismus vorkommender Körper, nämlich der nicht oxydirte Schwefel des Cystins, antiseptische Eigenschaften entfalten könnte. Wir wissen, dass Substanzen, die unoxydirten Schwefel enthalten, ausgezeichnete Antiseptica sind. Ihr souveräner Vertreter ist das Ichthyol und Tiophen, das allerdings wegen seiner Flüchtigkeit practisch nicht verwendbar ist. Auch aliphatische Körper gewinnen durch Eintritt von SH-Gruppen an antiseptischen Fähigkeiten[3]).

Die antiseptischen Eigenschaften des Cystins, das im Organismus bekanntlich allgemein verbreitet ist, sind an dem Cystin selbst nicht zu studiren, da Cystin in Wasser nicht löslich ist. Hingegen schien es mir von vornherein als sehr aussichtsreich, jenen Paarling des Cysteins[4]), der nach Verfütterung von Chlor-, Brom-, Jodbenzol an Hunden oder Kaninchen auftritt, nämlich die betreffende Phenylmerkaptursäure auf ihre antiseptische Fähigkeit zu untersuchen.

Ich habe für meine Untersuchungen die Bromphenylmercaptursäure verwendet:

$$\begin{array}{l} \quad CH_2 . S . C_6H_4 . Br \\ \quad | \\ H . C . NH . CO . CH_3 \\ \quad | \\ \quad COOH \end{array} \quad \text{(Bromphenylacetyl-Cystein).}$$

1) Arloing, cit. nach Clairmont.

2) Leubuscher, G., Zeitschr. d. klin. Med. Bd. 17.

3) Fränkel, S., Arzneimittelsynthese 1912.

4) Das Cystin ist das Disulfid des Cysteins; letzteres kann sehr leicht aus ersterem durch Reduction gewonnen werden.

$$\text{Cystin: } \begin{array}{lcl} CH_2{-}S{-}S{-}CH_2 \\ | & & | \\ CH . NH_2 & & CH . NH_2 \\ | & & | \\ COOH & & COOH \end{array} \qquad \text{Cystein: } \begin{array}{l} CH_2 . SH \\ | \\ CH . NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$



Der Kaninchen- und Hundeorganismus kann diese Synthese vom Brombenzol und Cystein vollziehen; die genannte Säure erscheint in ansehnlicher Menge (mehrere Gramm), gepaart an Glycuronsäure, im Harn wieder. Im Menschenharn tritt sie nicht auf. Ob deswegen, weil der menschliche Organismus die Synthese nicht vollzieht, oder aber, weil die Säure im Organismus zerstört, retinirt oder nicht im Harn ausgeschieden wird, lässt sich vor der Hand nicht entscheiden.

Brombenzol ist ein schwaches Antisepticum. Es geht im thierischen Organismus eine Synthese mit Cystin ein, und unsere Fragestellung lautete daher: Gewinnt das Brombenzol durch diese Synthese mit Cystinschwefel, die der Organismus vollzieht, an antiseptischen Eigenschaften, womit erwiesen wäre, dass durch Eintritt von Cystein in einen aromatischen Körper antiseptische Eigenschaften erzielt bezw. vorhandene gesteigert werden können?

Es war daher zunächst zu untersuchen, ob die Bromphenylmercaptursäure antiseptisch wirkt, und wie weit sie innerhalb des Organismus, in dem sie entstanden ist, antiseptische Eigenschaften entfalten kann.

A. Untersuchung der Bromphenylmercaptursäure auf antiseptische Eigenschaften in vitro.

Die Darstellung der Säure erfolgte aus Hundeharn, nach den Angaben Friedmann's. Nur wurde das Brombenzol mit der Schlundsonde gegeben[1]).

Hunde, die reichlich mit Fleisch gefüttert wurden, bekamen kurze Zeit nach der Mahlzeit 5 g Brombenzol in 5 ccm Oel. Die Hunde vertrugen das Brombenzol gewöhnlich nur einige Tage. Späterhin erbrachen sie.

Der Harn wurde gesammelt und mit $^{1}/_{10}$ seines Volumens mit concentrirter Salzsäure (spec. Gewicht 1,19) versetzt und 10 Tage stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde vom Bodensatz, der zum grössten Theile aus krystallinischer Mercaptursäure besteht, abgegossen. Die Krystalle werden im Becherglase durch wiederholtes Aufrühren mit Wasser gereinigt und das Decantiren fortgesetzt, bis die über den Krystallen stehende Flüssigkeit nur noch schwach gelb gefärbt ist, darauf im selben Gefässe mit 10 pCt. NH_3 in der Wärme zur Lösung gebracht, und die braune, heisse, ammoniakalische Lösung durch ein Thierkohlenfilter durchgesaugt. Nach dreimaligem Passiren des Thierkohlenfilters in der Wärme ist die ammoniakalische Flüssigkeit nur noch schwach gelb gefärbt. Sie wird zur Krystallisation eingeengt. Das beim Erkalten auskrystallisirende Ammoniumsalz wird abgesaugt und scharf von der Mutterlauge abgepresst. Es ist in der Regel nur wenig gefärbt. Zur Abscheidung der freien Mercaptursäure wird das Ammoniumsalz in die 20fache Menge heissen Wassers eingetragen. Nach erfolgter Lösung wird in der Wärme mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Der grösste Theil der Bromphenylmercaptursäure fällt sofort, der Rest

1) Friedmann, Hofmeister's Beiträge. Bd. 4.

nach zwölfstündigem Stehen im Eisschrank aus. Die freie Säure wurde von der Schwefelsäure scharf abgesaugt, abgepresst, mit etwas kaltem Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet.

Wenn nun auch die Ausbeute an Bromphenylmercaptursäure im Harn den Angaben E. Friedmann's entspricht, so hatte ich dennoch insofern grosse Schwierigkeiten, als unsere Hunde das Brombenzol in Kapseln überhaupt nicht frassen, so wie frühere Autoren es angaben; ferner trat bereits nach 3—4tägiger Darreichung des Brombenzols in Oel mit der Schlundsonde Erbrechen und Nahrungsverweigerung auf, das oft lange Zeit anhielt. Ich habe daher die benöthigten Mengen von Bromphenylmercaptursäure eigentlich nur schwierig gewonnen.

E. Friedmann ist auch eine synthetische Darstellung der Bromphenylmercaptursäure gelungen. Ich nahm jedoch von diesem Weg der Gewinnung der Säure Abstand, da die Ausbeute sehr gering ist.

Die freie Säure ist in geringen Mengen in Wasser löslich. 1 g löst sich in der Wärme in 2000 g Wasser. Stellt man diese Lösung, ohne sie weiter erkalten zu lassen, in den Brutofen, so fällt sie erst nach einigen Tagen (theilweise) aus. Lösungen von 1 : 5000 und 1 : 10000 sind lange Zeit bei Brutofentemperatur haltbar.

Ich habe in derartige Lösungen, die auf Brutofentemperatur gehalten wurden, Colibakterien und eine Mischung von Fäulnissbakterien[1]) geimpft; es ergab sich, das Coli nach 2—8stündigem Brutofenaufenthalt in einer Verdünnung der Säure von 1 : 2000 und 1 : 3000 regelmässig, von 1 : 5000 nicht immer getödtet wurden; Lösungen von 1 : 10000 erwiesen sich als unwirksam. Die Prüfung auf Sterilisation geschah durch Abimpfen in Bouillonröhrchen. — Die gleichen Bakterienarten wurden durch 0,6 proc. Carbolsäure getödtet, während 0,4 proc. sie noch nicht tödtete. Es wirkte demnach die Bromphenylmercaptursäure 10mal so stark baktericid wie Carbolsäure.

Das Ammoniumsalz der Säure ist gut in Wasser löslich und tödtete Coli in 1 und 2 proc. Lösung (geprüft nach 24 Stunden Brutofenaufenthalt). Tiefere Concentrationen erwiesen sich als unwirksam. Bedenken wir, dass Natrium salicylicum garnicht antiseptisch wirkt, so ist das immerhin eine ansehnliche baktericide Leistung der Bromphenylmercaptursäure!

Es sei ferner noch bemerkt, dass die Bromphenylmercaptursäure eine schwache Säure ist, dass sie sich in geringem Grade als lipoidlöslich und als deutlich eiweissfällend erweist.

Diesen beiden letztgenannten Eigenschaften verdankt sie die Möglichkeit, unter besonders günstigen Bedingungen ihre antiseptischen Eigenschaften zu entfalten[2]).

---

1) Ich stellte mir ein Fäulnissgemisch in üblicher Weise dar, indem ich Rindsleber in sodaalkalischer Reaction mehrere Tage im Brutofen faulen liess. Ich impfte eine Platinöse in die Lösung der Bromphenylmercaptursäure und verwendete eine Impfung in Wasser als Controle.

2) Mayer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. 2. Aufl.



B. Untersuchung der antiseptischen Eigenschaften der Bromphenylmercaptursäure im Organismus.

Es erhob sich nun die wichtige Frage, ob die Bromphenylmercaptursäure im Organismus antiseptische Eigenschaften entfaltet. Nun ist zunächst zu bemerken, dass wir nur darüber unterrichtet sind, dass die Bromphenylmercaptursäure im Harne und zwar gepaart an Glykuronsäure auftritt. Wo die Synthese des Brombenzols mit dem Cystein zur Mercaptursäure stattfindet, ist nicht bekannt. Der quantitative Nachweis der Mercaptursäure im Blut ist auch nicht leicht möglich; sodass wir nur mit Sicherheit wissen, dass eine grosse Menge der Säure im Harn auftritt, während wir von dem Gehalt der übrigen Körperflüssigkeiten und Gewebe an dieser Säure vorderhand nichts wissen.

Es hatten sich auch, wie aus folgenden Mittheilungen hervorgeht, nur im Harne sehr bemerkenswerthe antiseptische Eigenschaften feststellen lassen.

Einem weiblichen Hund von 15 kg Körpergewicht wurden 10 g Brombenzol in 10 g Oel bei reichlicher Fleischfütterung mit der Schlundsonde gegeben. Er schied in den nächsten 18 Stunden 700 ccm Harn, die annähernd 2,5 g Bromphenylmercaptursäure enthielten, aus. Der Harn war schwach alkalisch. Diese alkalische Reaction tritt trotz reichlicher Fleischfütterung bei Hunden fast immer auf und ist zunächst nur ein Beweis für die Beimischung alkalischer Secrete der Harnwege, nicht aber von alkalischer Gährung. Der Harn erwies sich als nicht steril. In einer Probe wurde der Ammoniakgehalt (nach Spiro-Folin) bestimmt. Er betrug in 50 ccm Harn 0,027 g. — Eine grössere Menge Harn wurde (verschlossen) auf 48 Stunden in den Brutofen gestellt. Der Harn war wieder nicht steril. Der Ammoniakgehalt betrug in 50 ccm 0,020 g. Der Ammoniakgehalt hatte also abgenommen. Es lagen demnach keine Anhaltspunkte für eine ammoniakalische Gährung vor. — Der Hund erhielt am nächsten Tag nur Fleisch, kein Brombenzol. Der Ammoniakgehalt des Harns, unter gleichen Bedingungen wie oben geprüft, verzehnfachte sich in 48 Stunden. Es war demnach die ammoniakalische Gährung des alkalischen Hundeharns bei Bromphenylmercaptursäureausscheidung stark gehemmt worden, wenn sie nicht überhaupt als ausgeblieben zu betrachten ist.

Einem anderen Hund (männlich, 13 kg) wurden 10 g Brombenzol und 200 g Fleisch um 1 Uhr Mittags in gleicher Weise wie oben gegeben. Er wurde um 6 Uhr Nachmittags und um 7 Uhr Morgens katheterisirt und zwar unter nicht sterilen Bedingungen, da der Hund zu unruhig war. Die erste Harnportion war alkalisch (Verdauungsalkalescenz), die zweite schwach sauer. Die erste (alkalische) Harnportion wurde in den Brutofen gestellt, in 50 ccm Harn wurde der Ammoniakgehalt bestimmt. Er betrug 0,017 g. Am nächsten Morgen wurde in Bouillon geimpft. Der Harn war nicht steril. Nach 48 Stunden war der Ammoniakgehalt 0,018 g. Eine nennenswerthe ammoniakalische Gährung hat nicht stattgefunden. — Die zweite saure Harnportion wurde in sterilen Eprouvetten in den Brutofen gestellt. Nach 8 Stunden wurde eine Aussaat in Bouillon gemacht. Der Harn war steril. — Der Harn wurde weiterhin durch 8 Tage in den Brutofen gestellt. Die Reaction blieb deutlich sauer. Sehr zahlreich ausgeführte Controlen an Tagen, wo der Hund kein Brombenzol erhielt, ergaben, dass sauere (katheterisirte) Harnportionen längstens nach 36stündigem Brutofenaufenthalt stark alkalisch und nach 8 Stunden stets reichlich inficirt sind.

Die gleichen Versuche wurden unter gleichen Bedingungen an zwei weiteren Hunden ausgeführt und führten stets zu dem gleichen Resultat, das ich hier resümire:

Der durch nicht sterilen Katheterismus gewonnene Harn von Hunden, die 10 g Brombenzol bekommen hatten, war frisch nicht steril; er erwies sich jedoch nach 8stündigem Brutofenaufenthalt als völlig steril; er zeigte selbst nach vieltägigem Aufenthalt im Brutofen keine ammoniakalische Gährung, während der Harn derselben Hunde, ohne vorherige Brombenzolfütterung stets inficirt gefunden wurde und innerhalb 1—2 Tagen im Brutofen stark vergährte. In einzelnen Harnportionen, die trotz Katheterismus alkalisch waren, liessen sich wohl Bakterien nachweisen, der Ammoniakgehalt nahm jedoch bei 2tägigem Brutofenaufenthalt nicht zu; da Controlharne stets eine enorme Zunahme des Ammoniaks zeigten, hat demnach auch bei alkalischer Reaction des Harnes entweder eine starke Entwicklungshemmung von Bakterien oder aber eine Aufhebung ihrer Lebensthätigkeit stattgefunden.

Es könnte nun der Einwand erhoben werden, dass die auffallend stark antiseptischen Eigenschaften des sauren Harns, der Bromphenylmercaptursäure enthält, und die dem alkalischen Harn unter sonst gleichen Bedingungen bedeutend überlegen sind, wenn sie auch diesem nicht fehlen, eben auf eine stark saure Reaction zurückzuführen sind. Diesem Einwand zu begegnen und um kein Alkali hinzuzufügen, habe ich den sauren Harn mit Wasser verdünnt.

Ein Hund von 10 kg wurde, wie oben geschildert, um 1 Uhr mit Brombenzol gefüttert. Abends um 5 Uhr war der katheterisirte Harn alkalisch, am nächsten Morgen sauer. Dieser saure Harn war nach 8stündigem Brutofenaufenthalt steril. Ebenso seine 5- und 10fache Verdünnung.

Demnach erwies sich der Harn noch in 10facher Verdünnung, die blaues Lackmuspapier kaum röthete, als steril. Die antiseptische Kraft ist daher im Wesentlichen wohl von der sauren Reaction überhaupt, nicht aber von der Intensität derselben abhängig.

In weiteren Versuchen ergab sich fernerhin, dass die sauren Harnportionen, die Bromphenylmercaptursäure enthalten, auch im Stande sind, Coli- oder Fäulnissbakterien, die ihnen zugesetzt werden, abzutödten.

Saure Harnportionen, die 4—18 Stunden nach der Brombenzolfütterung durch nicht sterilen Katheterismus, wie oben beschrieben wurde, gewonnen wurden, wurden in sterile Eprouvetten eingefüllt (je 10 ccm) und mit 1 Oese Colibakterien oder Fäulnissbakterien geimpft. Nach 8 Stunden Brutofenaufenthalt erwies sich der Harn als steril, während Controlen mit gewöhnlichem Hundeharn stets nicht steril waren. Diese Verhältnisse änderten sich auch nicht nach achttägigem Brutofenaufenthalt. Die abgeimpften Bouillonröhrchen blieben stets steril. Die Bromphenylmercaptursäure tödtet demnach im sauren Harn des Thieres, in dem sie durch Synthese aus verfüttertem Brombenzol entstanden ist, Coli- und Fäulnissbakterien.

Ich prüfte nun, wie weit derartig baktericid wirkende Harne verdünnt werden können, ohne ihre baktericiden Eigenschaften zu verlieren. Dabei zeigte es sich im Allgemeinen, dass 5fache Verdünnung die



baktericiden (nicht aber die entwicklungshemmenden) Eigenschaften aufhob; einzelne Harne erwiesen sich jedoch bei 5facher Verdünnung noch als baktericid.

Ein Zusatz von 1 g Bromphenylmercaptursäure auf 1 Liter normalen Menschenharn ergab, dass die Säure sich in ihm löste; der Harn erwies sich jedoch nach längerem Brutofenaufenthalt nicht als steril; hingegen hielt der Zusatz von 1 g der Säure auf 100 ccm Harn, wobei allerdings die Säure nur theilweise in Lösung geht, den Harn steril und tödtete ihm zugesetzte Colibakterien ab. — Der Zusatz der Bromphenylmercaptursäure zum Harn ist jedoch mit dem Auftreten der Substanz nach Brombenzolverfütterung nicht ohne Weiteres zu vergleichen, weil die Säure im letzteren Fall an Glykuronsäure gepaart auftritt, was ihre Löslichkeit sehr begünstigt.

Erwies sich der bromphenylmercaptursäurehaltige Harn als stark baktericid, so bleibt noch die Frage offen: Wie wirkt die Säure im Organismus? — Mit Rücksicht auf die oben erwähnte Schwierigkeit bei der Beschaffung der Bromphenylmercaptursäure habe ich mich auf die Untersuchung des Blutes beschränkt, das Kaninchen und Hunden nach Brombenzolverfütterung, ferner nach Verfütterung der Bromphenylmercaptursäure entnommen wurde, ohne vorläufig die Wirkung der Bromphenylmercaptursäure auf inficirte Thiere zu prüfen, für welchen Zweck grosse Mengen der Säure nothwendig gewesen wären.

1. Versuchsreihe: Kaninchen von 1200—2000 g erhielten 1—2 ccm Brombenzol in Olivenöl mit der Schlundsonde. 4 Stunden später wurde ihnen aus der Carotis Blut entnommen, defibrinirt, in sterile Eprouvetten eingefüllt und einzelne Portionen mit Coli- und Fäulnissbakterien geimpft. Die Blutproben wurden nach 8stündigem Brutofenaufenthalt und auch späterhin als nicht steril befunden.

2. Versuchsreihe: Kaninchen von 1500 g erhielten 1 g, 3 g und 10 g des Ammonsalzes der Bromphenylmercaptursäure mit der Schlundsonde. Erstaunlicher Weise erwiesen sich diese grossen Dosen als nicht tödtend. Die Thiere blieben völlig frisch.

Das Blut wurde ihnen nach 3 Stunden entnommen und wurde wie in der ersten Versuchsreihe behandelt. Dabei zeigte es sich, dass die Blutproben, die mit Bakterien geimpft wurden, nicht sterilisirt wurden; von den nicht geimpften hielten sich einzelne bis zu 10 Tagen der Beobachtung steril; Controlen mit normalem Blut waren nach 36 Stunden stets nicht mehr steril; doch ist dieser Befund natürlich zu dürftig, um aus ihm weitere Schlüsse zu ziehen.

Bei Zusatz von freier Bromphenylmercaptursäure zu Blut fand ich nur eine geringe Löslichkeit derselben im normalen Blut; Zusatz des Ammonsalzes, das sich gut löst, wirkte in 2proc. Concentration stark eiweissfällend: In keinem Fall war eine Sterilisirung des Blutes nach Bakterienzusatz durch das Bromphenylcystein zu constatiren.

Demnach müssen wir leider auch hier bekennen, dass eine noch im Harn kräftig wirkende baktericide Substanz im Blut ihre Wirksamkeit nicht entfaltet.

Kehren wir nun, am Schlusse unserer Ausführung angelangt, zur Eingangs erwähnten Fragestellung zurück: Gewinnt das Brombenzol durch seine Synthese mit Cystein, die der thierische Organismus vollzieht, an antiseptischen Eigenschaften, womit er-

wiesen wäre, dass durch Eintritt von Cystein in einen aromatischen Körper antiseptische Eigenschaften erzielt bezw. vorhandene gesteigert werden können?

Wir müssen diese Frage dahin beantworten, dass durch Synthese des Cysteins mit dem Brombenzol aus dem schwachen Antisepticum Brombenzol ein kräftig wirkendes Antisepticum wird, das auch im Harne noch seine baktericiden Eigenschaften entfaltet, im Blute allerdings versagt.

Damit ist erwiesen, dass dem Cysteinschwefel, wie jedem nicht oxydirten Schwefel, antiseptische Eigenschaften zukommen und dass der Organismus durch Synthesen des Cysteins, wie in unserem Fall mit Brombenzol, hochwerthig baktericide Substanzen herstellen kann.

Dass die Bromphenylmercaptursäure im Blute nicht baktericid wirkt, ist kein Gegengrund für unsere Beweisführung. Dadurch ist nur erwiesen, dass diese Substanz es nicht ist, die im Blute und in den Geweben an antiseptischen Eigenschaften Antheil hat, zum Mindesten nicht unter den Bedingungen, unter denen sie hier zur Prüfung kam. — Hier konnten wir eben nur den Beweis dafür erbringen, dass der Cysteinschwefel überhaupt als antiseptisches Agens aufgefasst werden darf.



XVII.

Aus der Königl. medicinischen Klinik in Kiel
(Director: Prof. Dr. Lüthje).

Der anaphylaktische Symptomencomplex im Röntgenbild.

Von

Priv.-Doc. Dr. **H. Schlecht** und Priv.-Doc. Dr. **W. Weiland.**

(Hierzu Tafel III.)

Einleitung.

Der zum ersten Male von Biedl und Kraus[1]) untersuchte anaphylaktische Symptomencomplex beim Hunde stellt sich nach der Beschreibung der genannten Autoren folgendermaassen dar:

Injicirt man bei einem Hunde, den man mit 3—5 ccm Pferdeserum intravenös vorbehandelt hat, nach Ablauf von 21 Tagen ebenfalls intravenös 10 ccm desselben Serums, so stellt sich nach ungefähr 30 Secunden an dem gefesselten, nicht narkotisirten Thiere ein allgemeiner Erregungszustand ein, der mit starken Abwehrbewegungen, Brechreiz oder Erbrechen und unwillkürlichem Abgang von Koth und Urin einhergeht. Auf diese Phase der Erregung folgt alsdann eine allgemeine Apathie mit tiefer und normaler Athmung. Wurden die Thiere zu dieser Zeit abgebunden, so blieben sie wie gelähmt liegen. Als weiteres Symptom trat Anurie hinzu, ferner neben einer ausgesprochenen Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes eine charakteristische tiefe Senkung des Blutdruckes. Diese war nach Ansicht der Autoren begründet in einer Lähmung der peripheren vasomotorischen Apparate; wenigstens wurde die bei den Thieren beobachtete lebhafte Darmperistaltik mit Entleerung flüssiger Stühle, sowie eine autoptisch feststellbare universelle Hyperämie mit zahlreichen Blutungen in die Baucheingeweide auf eine extreme Gefässerweiterung im Splanchnicusgebiet bezogen.

Die schweren Darmerscheinungen anaphylaktischer Hunde sind in der Folge von Schittenhelm und Weichardt[2]) genauer analysirt und als specifisches Krankheitsbild unter dem Namen der Enteritis anaphylactica beschrieben worden. Die Autoren beobachteten schwerste Darmerscheinungen, Durchfälle mit Blut, Tenesmen und Erbrechen, in schweren Fällen floss aus dem Anus reines Blut ab. Bei der Autopsie fand sich der Darm angefüllt mit einer blutig-schleimigen Flüssigkeit. Die Darmschleimhaut und die darunter gelegenen Schichten zeigten zahlreiche miliare Hämorrhagien, die dem Darm ein geröthetes und

1) Biedl und Kraus, Wiener klin. Wochenschr. 1909. No. 11.
2) Schittenhelm und Weichardt, Deutsche med. Wochenschr. 1911.



gesprenkeltes Aussehen verliehen. Die hämorrhagische Durchsetzung reichte auch aufwärts bis in das Mageninnere, auch abwärts bis in die Analgegend, bevorzugt war der duodenale Theil des Darmes.

Im übrigen unterscheiden die genannten Autoren im Allgemeinen beim Hund zwei Grundformen des anaphylaktischen Symptomencomplexes. Bei der einen Gruppe verfallen die Thiere sehr bald nach der Reinjection in einen ausgesprochen soporösen Zustand mit verlangsamter, irregulärer Athmung, in dem sie auf äussere Reize nur wenig reagiren, und aus dem sie sich nach einiger Zeit erholen. Der zweite Typ geht mit Krämpfen einher und endet stets letal.

Wir haben uns nun in den folgenden Versuchen die Aufgabe gestellt, die anaphylaktischen Erscheinungen am Magendarmcanal des Hundes in vivo mit Hülfe des Röntgenverfahrens zu analysiren resp. zu versuchen, ob es möglich ist, mit Hülfe dieser Methode genauere Aufschlüsse über den Ablauf etwaiger Erregungs- oder Lähmungszustände am Magendarmtractus zu gewinnen. Soweit uns bekannt, sind derartige Untersuchungen in der Literatur bisher nicht veröffentlicht.

Die Untersuchungen wurden des Weiteren auf Versuche am Meerschweinchen ausgedehnt. Obwohl bei dem anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens die Erscheinungen von Seiten der Athmungsorgane durchaus im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen, so deuten doch schon die bisher beschriebenen klinischen Symptome: Abgang von Koth und Urin, die schon von Wolff-Eisner u. A. beobachtete und von uns oft gesehene Hyperämie des Darms daraufhin, dass auch eine specielle Einwirkung auf den Darm beim Meerschweinchen vielleicht vorhanden sei. Zudem ist von Schulz festgestellt worden, dass der isolirte Dünndarm anaphylaktischer Thiere stärker mit Contractionen reagirte bei Zusatz von Pferdeserum, als der normale.

Gleichzeitig mit der Darmbewegung wurde bei den Meerschweinchen die Athmung resp. die Lungen- und die Zwerchfellbewegung genau beobachtet. Im Wesentlichen ist ja vor allem durch die Untersuchungen von Auer und Lewis, Biedl und Kraus bekannt, dass im Mittelpunkt des ganzen anaphylaktischen Symptomencomplexes beim Meerschweinchen eine hochgradige, durch Contraction der Bronchialmusculatur bedingte Lungenblähung steht. Der anaphylaktische Shock wäre demnach eine durch locale Ursachen in den Lungen bedingte Erstickung. Unsere Beobachtung bezweckte, bei diesem Vorgang insbesondere die Bewegung des Zwerchfells zu verfolgen.

Unsere Untersuchungen geben natürlich nur Aufschluss über grobe Zustandsänderungen und Veränderungen des motorischen Geschehens im Shock selbst. Um uns über Veränderungen der Erregbarkeit und der Reactionsfähigkeit des Darms, sowie über den Einfluss der hemmenden und fördernden Darmnerven (Vagus und Splanchnici), sowie über die Rolle des Auerbach'schen Plexus beim Zustandekommen der veränderten motorischen Erscheinungen zu orientiren, haben wir Versuche am überlebenden Dünndarm der verschiedenen Thierarten (Hund, Meerschweinchen, Kaninchen) begonnen, die aber noch nicht zu definitivem Abschluss gelangt sind.

Methodik.

Zu der ersten Versuchsreihe an Hunden verwandten wir 8 Thiere in 14 Einzelversuchen. Ein Theil derselben blieb den Beobachtungen des nach dem Verfahren von Biedl und Kraus (sensibilisirende Injection: 5—10 ccm intravenös; Reinjection: 5—10 ccm intravenös) ausgelösten acuten Shocks vorbehalten, ein anderer Theil diente zu Controlversuchen und zur Beobachtung der Antianaphylaxie. Die Controlversuche erstreckten sich auf die Untersuchung nicht injicirter normaler Hunde und solcher Hunde, die nur eine einmalige Injection mit inactivirtem oder primär toxischem Serum erhalten hatten.

Als Contrastmahlzeit verwandten wir bei Hunden constant eine Mahlzeit aus 50 g Kartoffelbrei, 50 ccm Wasser und 25 g Baryum sulfuricum puriss. (Merck). Diese Mengen entsprechen der Grösse der von uns gewählten mittelgrossen Thiere. Die Beobachtungen vor dem Röntgenschirm begannen, je nachdem wir den Magen, den Dünn- oder Dickdarm sichtbar machen wollten, entweder sofort nach der Füllung oder 2—4 Stunden später. Die Fütterung musste mit der Schlundsonde erfolgen, da die Hunde trotz vorherigen Hungers, den Brei meist nicht frassen. Die Füllung konnte in allen Versuchen als gut gelungen bezeichnet werden.

Bei den Meerschweinchenversuchen wurden die Thiere mit 0,1—0,2 ccm intraperitoneal sensibilisirt. Die Reinjection erfolgte entweder intravenös (0,5—1,0 ccm) oder intraperitoneal (3—5 ccm) nach 21 Tagen. Die Thiere frassen, nachdem sie 2—3 Tage gehungert hatten, einen Teig von Maizena und Baryumsulfat zu gleichen Theilen. Auch hier kam stets eine gute Magen- und Darmfüllung zu Stande. Nach dem Resultat der Untersuchungen am Hunde richteten wir beim Meerschweinchen unser Vorgehen so ein, dass alle Darmtheile gleichzeitig und gleichmässig gefüllt wurden (aber nicht zu stark) und beobachteten die Lungen und Zwerchfellveränderungen sowie die Aenderung der Darmconfiguration gleichzeitig.

Durch die Wahl von Baryumsulfat und Kohlehydratbrei als Contrastmahlzeit trugen wir der Beobachtung von Best und Cohnheim[1]) Rechnung, die bei Fistelhunden eine Verzögerung der Magenentleerung bis zu 1 Stunde beobachteten und auch die Dünndarmpassage um ähnliche Zeiten verzögert fanden, wenn sie Bismut. subnitric. oder carbonic. anwandten. Baryumsulfat hat diese Wirkung nicht. Ferner bleibt nach den Untersuchungen derselben Autoren die Mischung zwischen Vehikel und Contrastsubstanz bei der Verwendung von Kohlehydraten am längsten gut erhalten, so dass man mit ihr die Fortbewegung der Nahrung im Verdauungscanal noch am sichersten beobachten kann (Magnus).

Die Beobachtung der Veränderungen im anaphylaktischen Shock selbst wurde im Allgemeinen so vorgenommen, dass Schirmpausen oder auch photographische Platten aufgenommen wurden. Natur-

1) Best und Cohnheim, Münch. med. Wochenschr. 1911.



gemäss eignet sich, da uns kinematographische Registrirung nicht möglich war, die fortlaufende Untersuchung hinter dem Schirm besser zum Studium des Ablaufs der Darmbewegungen; auf der Platte konnten nur Zustandsbilder der einzelnen Phasen fixirt werden. Die Beobachtung wurde zeitlich solange fortgesetzt, bis die Thiere zum Exitus kamen oder die stürmischen Erscheinungen abgeklungen waren, nachdem uns in den ersten Versuchen in Abständen von einer Stunde fortgesetzte Dauerbeobachtungen gezeigt hatten, dass Veränderungen im Ablauf der Darmbewegungen nicht mehr auftraten, wenn die initialen Erscheinungen längere Zeit vorüber sind. Die spätere Beobachtung der Hunde im Stall erstreckte sich auf die Feststellung blutiger oder schleimiger Durchfälle, während bei den Meerschweinchen fast ausnahmslos der Exitus eintrat.

Da bei Katzen festgestellt ist, dass nach einer periodischen Röntgendurchleuchtung des gefesselten, nicht narkotisirten Thieres eine längere Zeit dauernde Beeinflussung der Darmthätigkeit bestehen bleibt, so haben wir an demselben Thier eine ev. zweite Untersuchung immer erst nach Ablauf von 14 Tagen vorgenommen.

Bezüglich der normalen Magen-Darmmotilität im Röntgenbild verweisen wir auf die zusammenfassenden Arbeiten von Magnus[1]).

I. Versuche am Hunde.

1. Magen.

Der normale Hundemagen stellte sich uns in allen Versuchen seiner Form nach dar als eine runde bis längliche, in ihrer Querachse breitere Blase, an der meist einige Minuten nach der Füllung nicht sehr lebhafte, aber deutliche Peristaltik vom Fundustheile her einsetzte. Nach ca. 20 Minuten erfolgte der erste Uebertritt von Speise in das Duodenum. Antiperistaltik oder Abschnürung eines Sphincter antri pylori konnten wir in keinem Versuch erkennen. Die einzelnen peristaltischen Wellen waren nur wenig tief. Auch bei den anaphylaktischen Hunden überzeugten wir uns in den meisten Versuchen vor der Reinjection von dem Vorhandensein dieser typischen Form und Bewegung.

Die normale Dünndarmfüllung stellte sich uns dar als ziemlich breite Bänder, an denen rhythmische Segmentationen hin und wieder zu beobachten waren, mit langsamer peristaltischer Fortbewegung des Inhalts, so dass nach 3 Stunden nach der maximalen Dünndarmfüllung etwa der Inhalt sich in das Colon entleert hatte.

Am Colon sahen wir normalerweise während der Schirmbeobachtung keine deutliche Bewegung, vor allem keine antiperistaltischen Wellen, während der Inhalt sich innerhalb von 16 Stunden bis in die Ampulle hinein fortbewegt hatte. Die erste Entleerung eines baryumsulfathaltigen Stuhls erfolgte frühestens 24 Stunden nach der Füllung.

Bei unseren Anaphylaxieversuchen war die Magenform auch beim Shock im allgemeinen von der Norm nicht sehr abweichend. Eine

1) Magnus, Asher-Spiro VII. Verhandl. d. Congr. f. innere Med. 1912.



stärkere Abschnürung, wie man sie bei der Katze als Sphincter zu sehen gewöhnt ist, zeigte sich nicht. In einem Versuche mit reiner Magenfüllung erfolgte im mittelschweren Shock auf eine initiale etwa $^1/_4$ stündige Erhöhung der Peristaltik ein völliger Stillstand der Magenbewegung bis zu 1 Stunde und 18 Minuten, ohne dass Inhalt aus dem Magen in das Duodenum übertrat und ohne dass die geringste Peristaltik zu beobachten war. Bei zwei anderen Versuchen, bei denen der Shock schwerer war, fehlte die initiale Erhöhung der Peristaltik völlig, im Gegentheil war der Magen gleich nach der Reinjection völlig still und ohne Bewegung. Der erste Uebertritt von Nahrung in das Duodenum erfolgte 22 Minuten nach der Reinjection und 37 Minuten nach der Füllung. Bei einem dritten Versuche setzte fast unmittelbar nach der Reinjection ungefähr in der Mitte des Magens zunächst eine seichtere Einziehung an beiden Curvaturen ein, die 5 Minuten nach der Reinjection eine völlige Abschnürung des Magens in 2 Theile darstellte in der Form eines functionellen Sanduhrmagens. Diese Contractur blieb etwa $^3/_4$ Stunden nach der Reinjection bestehen, ohne dass weitere Bewegungen am Magen wahrgenommen werden konnten. 12 Minuten nach der Reinjection waren fragliche Dünndarmschlingen zu sehen, 17 Minuten später war eine solche sicher zu erkennen mit starker rhythmischer Segmentation und späterem spastischen Stillstand.

Bei einem vierten Hunde, bei dem eine vorherige Magen- und Darmfüllung gemacht worden war, imponirte vor allem die bald nach der Reinjection einsetzende völlige Stilllegung des Magens, welche über 1 Stunde anhielt.

2. Dünndarm.

In acht Beobachtungen, die zum Theil an reinen Dünndarmfüllungen, zum Theil an gleichzeitigen Magen- oder Dickdarmfüllungen und nur theilweisen Dünndarmfüllungen erhoben wurden, hatten wir vollständig übereinstimmende Resultate: Die beim gesunden, aufgebundenen Thier zwar auch sichtbaren, aber wenig deutlichen rhythmischen Segmentirungen verstärkten sich nach der Reinjection zu ausserordentlich lebhafter Intensität, wobei zeitweise grosse peristaltische Wellen sichtbar wurden. Dieser Zustand entspricht zeitlich ungefähr der Phase der lebhaften motorischen Unruhe der Thiere resp. der Krämpfe. Aehnlich wie bei der Beobachtung am Magen geringe Mengen der Contrastmahlzeit aus dem Magen in den Dünndarm übertraten, konnten wir mehrfach das Eintreten resp. Auftreten schattengebender Substanz in dem Dickdarm verfolgen, dem dann allerdings keine vorzeitige Füllung des ganzen Dickdarms oder seines proximalen Antheils folgte. Dies Stadium der gesteigerten rhythmischen Segmentirung und vermehrter Peristaltik war gefolgt von einem Zustand, in dem die Dünndarmschlingen als ganz feine dünne Schnüre erschienen und auf Strecken hin rosenkranzartig angeordnete, zum Theil durch längere Strecken dünner Schnüre von einander getrennter Baryumkugeln bildeten, während irgend welche Bewegung am Darm nicht mehr zu erkennen war, der Darm also motorisch vollständig still stand. Dieser Zustand der völligen Ruhigstellung in Contraction dauerte bis zu einer Stunde an. Dann erschienen die Dünndarmschlingen

wieder als sich verbreiternde Bänder und fortlaufende Beobachtung ergab keine weitere Abweichung von der Norm. Die Abbildungen 1a und 1b repräsentiren eine normale Darmfüllung und eine solche auf der Höhe des Contractionszustandes. Bei Thieren, die zur Zeit des Shocks reine Magenfüllung hatten, ergab die spätere Beobachtung des Dünndarms zwar eine lebhafte rhythmische Segmentation, aber keine veränderte Entleerungszeit des Dünndarms.

3. Dickdarm.

Bei Thieren, deren Magen- und Dünndarmbewegungen im Shock verfolgt worden waren, zeigte sich im späteren Ablauf der Dickdarmbewegung ebenfalls keine Abweichung von der Norm. Die Beobachtung des Dickdarms selbst im Shock ergab dagegen folgendes: Aehnlich wie am Dünndarm eine starke rhythmische Segmentirung einsetzte, beobachteten wir auch am Dickdarm grosse Abschnürungen und stärkere haustrale Segmentirungen, doch traten diese gegenüber den peristaltischen Phänomenen in den Hintergrund. Diese letzteren äusserten sich darin, dass der Darminhalt in den Pausen zwischen den einzelnen Durchleuchtungen sich um grosse Strecken analwärts verschob und besonders in der Pars descendens bei der Durchleuchtung lebhafte peristaltische Wellen sichtbar wurden. Mehrfach beobachteten wir dabei, dass bei bestehender Descendensfüllung innerhalb der ersten 20 Minuten nach der erfolgten Reinjection der ganze Inhalt nach rückwärts transportir wurde und nach weiteren 10—20 Minuten wieder an der alten Stelle sich befand. Bei diesen Versuchen sahen wir nie antiperistaltische Wellen und nur ein einziges Mal (in einem anderen Versuch) hatten wir bei der Beobachtung am Leuchtschirm den Eindruck, als ob eine Zeit lang die Peristaltik im Descendens in entgegengesetztem Sinne verlief. Stuhlentleerungen traten bei unsern Dickdarmversuchen regelmässig auf. Erfolgten sie nicht im Shock, so kamen sie der Norm entsprechend viel später, eine Thatsache, die den übrigen Beobachtungen, die wir auch am Dickdarm selbst machten, entspricht, dass nämlich nach Ablauf der schweren Shockerscheinungen eine beschleunigte Passage oder eine veränderte motorische Thätigkeit der betreffenden Darmabschnitte nicht vorhanden ist.

Dass es sich bei unseren Hunden um wirkliche anaphylaktische Shockzustände gehandelt hat, geht aus unseren Versuchsprotokollen mit Sicherheit hervor. Zwar konnten wir keine Temperaturmessungen und Blutdruckbestimmungen vornehmen, doch zeigten die Thiere alle sonstigen für den Shock charakteristischen Symptome: Krämpfe, motorische Unruhe, Würgbewegungen, Erbrechen, Thränen- und Speichelfluss, unwillkürlichen Abgang von Stuhl und Urin, Apathie, Ungerinnbarkeit des Blutes usw.

Wir haben ausserdem bei den meisten unserer Versuchshunde unsere Aufmerksamkeit auf die Beobachtung etwaiger Veränderungen an den Thoraxorganen besonders des Zwerchfells gerichtet. Gesetzmässigkeiten konnten wir nicht feststellen. Eine deutliche Lungenblähung fehlte in allen Fällen; nur war die Art der Athmung resp.



der Zwerchfellbewegung stets von der Norm abweichend, insofern als in einzelnen Fällen auffallend tiefe respiratorische Verschiebungen des Zwerchfells vorkommen, in anderen eine mehr krampfhafte Athmung, bei der das Zwerchfell nur geringe aber beschleunigte Excursionen machte. In einem Falle wechselten tiefe Athemzüge mit einem intermittirenden Athemstillstand. Ob diese Verschiedenheiten im Verhalten der Schwere des Shocks parallel gehen, vermögen wir nicht zu sagen.

II. Versuche an Meerschweinchen.

1. Lunge und Zwerchfell.

In 11 Versuchen verliefen die Erscheinungen beim anaphylaktischen Meerschweinchen an Zwerchfell und Lungen, soweit sie mit dem Röntgenverfahren zu controliren waren, völlig gleichartig und nur je nach der Schwere des Shocks graduell etwas verschieden. Unmittelbar, d. h. wenige Secunden nach der intravenösen Reinjection, bei intraperitonealer zeitlich etwas später, wurden zunächst die Athembewegungen des Zwerchfells frequenter unter Kleinerwerden der einzelnen Excursionen. Schon zu dieser Zeit rückte das Zwerchfell im ganzen tiefer und es machte sich eine zunehmende Aufhellung der beiderseitigen Lungenfelder bemerkbar, die beiderseits deutlich an dem Weiterwerden der Complementärräume und der Zunahme der Helligkeit zu erkennen war. Der Herzschatten, der bis dahin dem Zwerchfell nahe resp. aufgelagert war, rückte vom Zwerchfell ab, wurde unter der zunehmenden Aufhellung undeutlicher und weniger scharf abgesetzt. Unter Zunahme der Aufhellung und weiterem Tiefertreten des Zwerchfells setzte nun eine II. Phase ein, bei der das Zwerchfell abgeflacht erscheint und nur mehr einzelne krampfhafte, tiefe, zeitlich ganz unregelmässig aufeinanderfolgende und durch lange Pausen voneinander getrennte Inspirationsbewegungen machte. Diese werden immer seltener und kleiner und zuletzt sistiren sie völlig, sodass das Zwerchfell beiderseits in Inspirationsstellung unter vollständiger Abflachung stehen bleibt. Unter dem Einfluss der auxiliären Athemmuskulatur, insbesondere der Bauchpresse, wird dann das Zwerchfell als Ganzes zeitweise noch etwas nach oben in den Thoraxraum gehoben, ohne dass eine active Veränderung am Zwerchfell selbst zu beobachten wäre. In einzelnen Versuchen war die Blähung resp. Aufhellung der Lunge so stark, dass von dem Herzschatten kaum mehr etwas zu erkennen war.

Bei den intraperitoneal reinjicirten Thieren waren die Erscheinungen weniger stürmisch. Frequente Athmung, Aufhellung und Abflachung des Zwerchfells waren aber auch hier constant festzustellen.

Wenn die Thiere sich von dem Shock erholten (nur bei intraperitonealer Reinjection!), was auch nach zeitweisem Zwerchfellstillstand noch eintreten kann, so setzte allmählich unter Rückgang der Aufhellung der Lungenfelder eine periodische Athmung wieder ein, die, anfangs verlangsamt, allmählich zum normalen Rhythmus zurückkehrte.

Der Ablauf dieser Phänomene lässt sich natürlich am Schirm besser

beobachten, als er auf der Platte fixirt werden kann. Immerhin dürften die Abbildungen 2a u. 2b die Aufhellung und Abflachung des Zwerchfells deutlich illustriren (2a vor der Reinjection, 2b im Shock).

2. Darm.

Wie bei den Hundeversuchen die rhythmischen Segmentirungen und Abschnürungen des Darminhaltes, sowie die intensive Contraction des Dünndarms im Vordergrunde der Erscheinungen stehen, so fand sich auch beim Meerschweinchen ein ähnlicher Symptomencomplex. Auch beim Meerschweinchen wurde der Contractionszustand des ruhig gestellten Dünndarms deutlich, auch zeigten sich am Dickdarm vermehrte Abschnürungen und Vertheilungen des Inhalts, sodass marmorirte Schattenbilder zu Stande kamen und stärkere haustrale Segmentirungen auftraten. Hauptsächlich waren aber auch hier die Veränderungen des Dünndarms zu sehen: lebhafte rhythmische Segmentirung und darauf folgend enge, dünne, contrahirte Schlingen, mit zum Theil perlschnurartig aneinandergereihten Inhaltskugeln. Der Gesammteindruck des Darmbildes vor und nach der Reinjection lässt sich dahin zusammenfassen, dass das vorher durch die starke Füllung und geringe Activität des Darms verwaschene Bild nachher durch die vermehrte Segmentirung, die verstärkte Contraction der Darmwand um den Inhalt und zuletzt durch die motorische Ruhigstellung im Contractionszustand viel schärfer und präciser wurde. (Vgl. Bild 2a bis 3b).

Tödtet man ein solches Thier nach dem Schluss der Beobachtung, so findet sich das geschilderte Bild auch autoptisch, indem besonders am Dünndarm, aber auch am Dickdarm die hyperämische Darmwand eng um die einzelnen Kothkugeln herum contrahirt ist, die voneinander durch leere, auf ein geringstes Volumen zusammengezogene Darmstücke getrennt sind.

III. Antianaphylaxie und Controlversuche mit primär injicirten Thieren.

Unsere Controlversuche im Stadium der Antianaphylaxie und bei vorher unbehandelten Thieren, welche intravenös nicht inactivirtes Pferdeserum erhielten, zeigten keine Reaction auf die Injection und keine Abweichungen der Magendarmform resp. -bewegung von der Norm.

IV. Zusammenfassung.

Die Röntgenuntersuchung anaphylaktischer Hunde und Meeschweinchen führte zu folgenden Ergebnissen:

1. Der Ablauf der Magen- und Darmbewegungen beim anaphylaktischen Shock des Hundes gestaltet sich so, dass alle Darmabschnitte in ähnlicher Weise von ihm betroffen werden; es treten vor allem Contractionszustände und Formveränderungen auf, die sich in Abschnürungen und Vertheilung des Inhalts äussern. Hauptsächlich am Dünndarm, aber auch am Dickdarm ist eine lebhafte Zunahme der sogen. Pendelbewegungen zu beobachten, die im Röntgenbilde als rhythmische Segmentationen sichtbar werden. Eine Beeinflussung der zeitlichen Darmpassage ist mit

Ausnahme einer Verzögerung der Magenentleerung nicht beobachtet. Die veränderten motorischen Verhältnisse folgen zeitlich so aufeinander, dass eine kürzere Periode gesteigerter Bewegung gefolgt wird von einer längeren Phase des absoluten Stillstandes in Contraction.

Beim Meerschweinchen scheinen ähnliche Veränderungen am Darm vorzuliegen, besonders der Dünndarm reagirt in ähnlichem Sinne.

2. Während beim Hunde gröbere Veränderungen des Athmungstypus und der Zwerchfellbewegung nicht constant auftreten, ist beim Meerschwein im anaphylaktischen Shock regelmässig ein charakteristisches Athmungsbild im Röntgenbild vorhanden. Auch hier folgt auf eine Periode frequenterer, aber oberflächlicher Athmung (also vermehrter Motilität) unter gleichzeitiger Lungenblähung (d. h. Aufhellung), ein Tiefertreten des abgeflachten Zwerchfelles, das in Contraction inspiratorisch stehen bleibt.

Eine theoretische Erklärung unserer Versuche oder eine Auseinandersetzung mit den bekannten Theorien über den Ablauf des anaphylaktischen Shocks können wir so lange nicht geben, als unsere Untersuchungen an den überlebenden Organen nicht abgeschlossen sind[1]).

Kiel, den 6. Januar 1913.

1) Es ist bekanntlich von den verschiedensten Seiten wiederholt auf die Aehnlichkeit zwischen dem anaphylaktischen Symptomencomplex des Meerschweinchens und dem Asthma bronchiale des Menschen hingewiesen worden. In ähnlicher Weise dürften vielleicht die eigenartigen Veränderungen am Magendarmcanal, insbesondere die Enteritis anaphylactica im Verein mit den von uns dargelegten motorischen Störungen (vor Allem die spastische Contraction) in Analogie zu setzen sein mit jenen von Strümpell zuerst als „Darmasthma" bezeichneten, bisher in ihrer Natur noch unbekannten Darmkrisen beim Menschen.



XVIII.

Aus der I. inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend (Prof. Dr. Umber).

Beiträge zur Chemie des Blutes in Krankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Lipoide.

III. Mittheilung.

Von

Dr. **H. Beumer** und Dr. **M. Bürger**.

Mehrfach ist das Blut Gegenstand chemischer Untersuchungen gewesen, die von dem Gedankengang geleitet wurden, Blut als bequem zugängliches Untersuchungsobject zum Studium von Gewebsveränderungen in Krankheiten heranzuziehen und dadurch die Erkenntniss des Wesens krankhafter Zustände zu fördern. Die Arbeiten, die bisher über diesen Gegenstand erschienen sind, kamen zum Theil zu sehr ungleichen Resultaten. Zur Mittheilung der folgenden Untersuchungen halten wir uns deshalb berechtigt, weil sie in einigen Punkten Abweichungen von bereits Bekanntem und einzelne Ergänzungen bringen. Es lag uns nicht daran, den von berufener Seite bei den verschiedensten Krankheiten angestellten Gesammtanalysen des Blutes einige neue beizufügen; wir haben vielmehr frei von jedem Schema aus einer grösseren Zahl von Untersuchungen einige, die uns besonderes Interesse zu bieten schienen, vergleichend zusammengestellt. Dabei wurde auch Rücksicht genommen auf die quantitativen Verhältnisse der Lipoide in Serum und Blutkörpern, deren Bedeutung für viele biologische Fragen man immer mehr einsehen lernt.

Da bei den Untersuchungen die Wahl der Methodik wesentlich ist, setzen wir die den folgenden Befunden zu Grunde gelegte Technik an den Beginn unserer Mittheilungen.

Das durch Aderlass gewonnene defibrinirte Blut wird in graduirten Gläsern 1 Stunde lang centrifugirt (elektrische Centrifuge: 3000 Touren). Nach dieser Zeit ändert sich das Volumen der Blutkörperchen nicht mehr und der Volumquotient von Blutkörperchen zu Serum kann in einwandfreier Weise abgelesen werden. Das Serum und die dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen Blutkörper werden in einem Faust'schen Ventilationsapparat 24 Stunden bei 40° und weiter im Vacuum bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Das pulverisirte, mit Seesand gemischte Serum wird im Soxhlet'schen Apparat 48 Stunden mit Alkohol und 72 Stunden mit Chloroform extrahirt.

Die Extraction der pulverisirten Blutkörper erfolgte in der Kälte und zwar je 7 Tage in Aether und Alcohol abs. Wir wählten die kalte Extraction wegen der

immerhin denkbaren Zersetzung der Lipoidsubstanzen, besonders des Lecithins, dessen ätherlösliche Säureradicale dann einen zu hohen Gehalt an Fettsäuren und einen zu geringen an Lecithin vorgetäuscht haben würden. Nach einer 14 tägigen kalten Extraction ergab eine einstündige Extraktion mit kochendem Chloroform immer noch geringe Extractmengen, die aber nur aus Farbstoffen bestanden und keinen nachweisbaren Lecithingehalt aufwiesen. Die Gefahr der Zersetzung bei heisser Extraction scheint nicht so gross zu sein. Wir arbeiteten aber deshalb in der Kälte, weil man auf diese Weise zu saubereren, durch Farbstoffe nicht verunreinigten Extracten kommt. Beim Serum ist eine Extraction in der Kälte selbst bei langer Dauer nicht quantitativ. Liebermann hat schon gezeigt, dass sich auf solche Weise die Lipoide aus dem Serum sehr schwer herauslösen lassen. Die Trocknung der Extracte wurde wiederum im Faust'schen Apparat und im Vacuum-Exsiccator vorgenommen. Der Lecithingehalt wurde aus der nach Neumann bestimmten P_2O_5-Menge durch Multiplication mit 11,4 berechnet und zwar wurden dabei neben den acetonfällbaren auch die acetonlöslichen Phosphatide berücksichtigt. In einem Theil des lecithinfreien Extracts wurde das freie Cholesterin als Digitonin-Cholesterid nach Windaus bestimmt, im alkoholischen Filtrat die Fettsäuren entweder direct oder nach Ausschüttelung mit Aether nach Titration mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge und unter Zugrundelegung eines Moleculargewichts von 284 berechnet. Der übrige Theil des Extractes wurde mit frisch bereitetem Natrium-Alkoholat energisch verseift und die Gesammtmenge des Cholesterins aus dem ungebundenen und den Cholesterinestern durch Digitoninfällung ermittelt. Als Multiplicationsfactor des Digitonin-Cholesterids wurde 0,25 nach den Vorschriften von Windaus genommen. Die Fettsäuren aus den Serumseifen wurden durch Aetherextraction nach vorausgehender Spaltung mit 1 proc. salzsaurem Alkohol gewonnen, titrirt und den freien Fettsäuren zugerechnet. Die so extrahirte Substanz lieferte nach einer 24 stündigen Pepsinverdauung keine nennenswerten Extracte mehr. Das Eisen wurde nach Säuregemischveraschung jodometrisch, Stickstoff nach Kjeldahl, bestimmt, der Gesammtschwefel nach Veraschung mit Natriumperoxyd als Bariumsulfat gewogen.

Das Eiweiss des Serums und der Blutkörper wurde aus den Stickstoffzahlen berechnet, das Hämoglobin aus den Eisenwerthen durch Multiplication mit 238.

Polyglobulie (1).

Chemische Untersuchungen bei Polyglobulie sind bisher nur von Weintraud (1a) angestellt. Eine gesonderte Untersuchung der Erythrocyten wurde dabei nicht durchgeführt. Es zeigt sich gerade in diesem Fall, dass man dadurch in sonst schwer übersehbare Verhältnisse neue Einblicke gewinnen kann.

Aus der Krankengeschichte: 63jähriger Ingenieur. Eigenartige blaurothe Farbe des Gesichts, der Ohren, Finger und Zähne. Sclerose der peripheren Arterien, Blutdruck $\frac{185}{150}$ (auscultatorisch bestimmt), Leber wenig vergrössert, unterer Milzpol 2 cm unterhalb des Rippenbogens. Klagen über Athemnoth und Blutandrang zum Kopf. Im Urin wenig Eiweiss, einige rothe und weisse Blutkörper, keine Cylinder, vermehrtes Urobilin und Urobilinogen. Rothe Blutkörper: 9760000; weisse Blutkörper: 12100 (an verschiedenen Körperstellen entnommen). Hämoglobin: $\frac{140}{80} = 175$ pCt. (Sahli). Färbeindex 0,9. Blutbild: ohne Besonderheiten, Wassermann'sche Reaction negativ. Gestorben an intercurrenter Pneumonie. Aus dem Sectionsbefund: Enormer Blutreichthum aller Organe, Milz über das Doppelte vergrössert. Arteriosclerose, Nephritis chronica interstitialis, gelbes Knochenmark.



Volumquotient: $\frac{188 \text{ Serum}}{812 \text{ Blutkörper}}$.

	1000 g Blut bestehen aus		1000 g Blutkörper bestehen aus	1000 g Serum bestehen aus	1000 g Gesammtblut bestehen aus
	Blutkörpern	Serum			
Feucht	821,968	178,032	—	—	—
Trocken	234,664	16,198	285,491	90,982	250,862
Wasser	587,304	161,834	714,509	909,018	749,138
Eiweiss	208,338	12,251	253,453	68,825	220,589
Hämoglobin	156,307	—	190,162	—	156,307
Cholesterin	0,348	—	0,423	—	—
Lecithin	1,334	0,376	1,609	2,058	1,710
Fettsäuren	1,465	0,449	1,783	2,499	1,914
Gesammtextract	4,505	2,144	5,408	12,043	6,649
Total P_2O_5	1,577	0,104	1,918	0,575	1,681
Total SO_3	1,353	—	1,647	—	—
Lipoid P_2O_5	0,117	0,033	0,141	0,185	0,150
Eisen	0,656	—	0,799	—	

Die Zusammensetzung der rothen Blutkörper zeigt erhebliche Abweichungen von der Norm. Es fällt auf, dass die rothen Blutkörper arm sind an Trockensubstanz und Eiweiss. Der durchschnittliche Eiweissgehalt der feuchten Blutkörper von sechs anämischen Patienten betrug 32 pCt., im Falle der Polyglobulie 25,3 pCt. = **79,3** pCt. der Norm.

Daraus liesse sich ohne Weiteres eine Eiweissverarmung und Wasseranreicherung der einzelnen Zelle ableiten unter der Voraussetzung, dass das Volum der einzelnen Erythrocyten dem des normalen entspräche; dass dies nicht der Fall ist, lehrt folgende Berechnung: Nehmen wir mit Arronet (2) an, dass 47,88 pCt. des Blutvolumens (defibrinirtes Blut des Mannes) durch die Blutkörperchenschicht ausgefüllt seien bei 5000000 Erythrocyten, so würden bei 9760000 unseres Falles $\frac{9760000 \times 47,88}{5000000} = 93,46$ pCt. des Blutvolumens von den Rothen eingenommen; wir fanden aber nur 81,26 pCt., daraus ergiebt sich, dass das Volumen des einzelnen Erythrocyten nur **87,14** pCt. des Normalen beträgt. Wir können deshalb von einer Polymikrocythämie sprechen.

Dieser Befund ist nicht eine Eigenthümlichkeit unseres Falles. Das geht mit Nothwendigkeit daraus hervor, dass wiederholt Fälle von Polycythämien mit weit über 10000000 rothen Blutkörpern im Cubikmillimeter beschrieben wurden. Bei normaler Grösse des einzelnen Erythrocyten füllen 10000000 Zellen bereits nahezu 100 pCt. des Gesammtvolumens, ohne Raum für das Serum zu lassen. Man muss — die Richtigkeit der Zählungen vorausgesetzt — bei jedem Fall von Polycythämie mit über 10000000 rothen Blutkörpern im Cubikmillimeter — eine Volumsverkleinerung der einzelnen Zelle erwarten. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass schon Vaquez und sein Schüler Quisome sich mit der Grösse der Erythrocyten befassten. Der Leztere bemerkte schon bei Polycythämien im Höhenklima häufig Zellen mit einem Durchmesser von 5,5—5 μ. Es erhebt sich die Frage, ob die Zusammensetzung eines



rothen Blutkörperchens unter Berücksichtigung seines kleineren Volumens der eines gesunden entspricht. Auch das muss verneint werden. Während das Volum der rothen Blutkörper 87,14 pCt. der Norm entspricht, beträgt der Eiweissgehalt nur 79,3 pCt. des Normalen. Daraus geht hervor, dass die einzelne Zelle nicht nur absolut, sondern auch relativ ärmer an Eiweiss als ein Normocyt ist. Auch das aus dem Eisen berechnete Hämoglobin ist erheblich vermindert, was mit dem herabgesetzten Färbeindex gut übereinstimmt. Die Werthe für Cholesterin und Lecithin sind gleichfalls beträchtlich herabgesetzt, während der für das Gesammtextract gefundene an der unteren Grenze der Norm liegt. Hoch ist der Werth für die freien Fettsäuren der Blutkörper.

Wir sehen in diesen Zahlen den Ausdruck einer gesteigerten Production von „minderwerthigen" Erythrocyten. Der Fall lehrt, dass auch ohne eine Metaplasie des gelben Markes in rothes eine gesteigerte Erythropoëse vor sich geht; dass eine extramedulläre Blutbildung in diesen Fällen eintreten kann, wurde von Hirschfeld (3) bereits gezeigt, der in der Milz Entwickelung myeloiden, erythroblastischen Gewebes beobachtete.

Hervorheben möchten wir schliesslich noch, dass die von uns gefundene Zusammensetzung der Blutkörper bei Polycythämie sich stark derjenigen chlorotischer Blutkörperchen nähert. Dass mit der gesteigerten Bildung rother Zellen ein gesteigerter Zerfall einhergeht, lehrt der Befund vermehrten Urobilins im Harn.

Die Betrachtung des Gesammtblutes lässt die abweichende Zusammensetzung der Rothen schwer erkennen. Es zeigt sich besonders in diesem Fall, dass die getrennte Untersuchung von Blutkörpern und Serum für vergleichende Betrachtungen allein zulässig ist.

Das Serum ist normal concentrirt. Das erscheint uns besonders darum wichtig, weil für einige Formen der Polyglobulie eine Bluteindickung als erklärende Ursache herangezogen wird. Abderhalden (4) hat bewiesen, dass dieses Moment eine wichtige, vielleicht die ausschlaggebende Rolle spielt für die Formen der Polycythämie, die man im Höhenklima beobachtet. Er fand nämlich bei Thieren gleichen Wurfs, die er theils in der Ebene, theils längere Zeit in grossen Höhen hielt, zugleich mit einer relativen Polyglobulie der Gebirgsthiere in deren Serum einen höheren Gehalt an festen Stoffen und Eiweiss. Für unsern Fall können wir eine Eindickung des Blutes als Erklärung für das Krankheitsbild wegen des durchaus normal concentrirten Serums ablehnen. Nur die Zahl für das Gesamtextract ist bemerkenswerth hoch. Eine Erklärung dafür können wir nicht geben. Wir wollen nur darauf hinweisen, dass auch Weintraud (19) bei einem von ihm untersuchten Fall von Polyglobulie einen hohen Fettgehalt des Serums angiebt.

Perniciöse Anämie (5).

Fall XIII: 54jährige Frau mit äusserst blassen, welken Hautdecken, in sehr schlechtem Ernährungszustand. Völliger Schwund des Fettpolsters, keine Blutungen, keine Darmparasiten, Augenhintergrundsblutungen, Aetiologie unbekannt. Blutbild: Mässige Poikilocytose. Keine Erythroblasten. Wenig neutrophile Leukocyten. Weisse



2000. Rothe 360000. Hb weniger als 10pCt. (Sahli). Färbeindex nicht erhöht. Pathologisch-anatomische Diagnose: Atrophie der Magendarmschleimhaut. Rothes Knochenmark. Perniciöse Anämie.

Fall XVI: 34jähriges, sehr blasses Mädchen. Guter Ernährungszustand, reichliches Fettpolster. Continua bis 40° mit geringen Remissionen. Keine Blutungen, keine Darmparasiten. Augenhintergrundsblutungen. Im Urin reichlich Urobilin und Urobilinogen, kein Gallenfarbstoff. Aetiologie unbekannt. Erythrocyten 1000000. Leukocyten 3400. Hb 10pCt. (Sahli). Blutbild: Spärliche kernhaltige, rothe; starke Poikilocytose. Viele polychromatophile; viele basophil-getüpfelte Rothe. Pathologisch-anatomische Diagnose: Atrophie der Magendarmschleimhaut. Fettleber, Tigerherz. Rothes Knochenmark. Perniciöse Anämie.

Die Blutentnahme wurde in beiden Fällen 20 Minuten post exitum gemacht und ergab 1500 resp. 2000 ccm Blut, das durch Rühren mit einem Glasstab defibrinirt und sofort weiter verarbeitet wurde. Für das Volumverhältniss zwischen rothen Blutkörperchen und Serum ergaben sich folgende Werthe:

1000 ccm Blut enthielten an Volumina in Cubikcentimetern

	I	II	normal[1])
Blutkörperchen . . .	50,0	87,5	450,0
Serum	950,0	912,5	550,0

Setzt man diese Zahlen mit den durch Zählung erhaltenen Blutkörperchenwerthen in Beziehung, so ergiebt sich für das einzelne Blutkörperchen in Fall I ein das normale $2^1/_2$mal überschreitendes Volumen, während bei II das Volumen ungefähr der Norm entspricht. Eine Grössenzunahme der Erythrocyten wurde auch von Erben (6) bei der perniciösen Anämie gefunden und darf für viele Fälle als Charakteristicum gelten, kann aber nicht für eine absolut scharfe Abgrenzung von perniciösen und anderen Anämien verwerthet werden.

Das stark herabgesetzte specifische Gewicht des Blutes von 1056 auf 1028 resp. 1024 findet seine selbstverständliche Erklärung in dem verminderten Blutkörperchengehalt, zum Theil auch in dem sehr niedrigen specifischen Gewicht des Serums von 1024 resp. 1019 gegen 1029—30 der Norm.

Die Ergebnisse der chemischen Untersuchung finden sich in folgender Uebersicht:

	1000 g Erythrocyten enthalten		1000 g Serum enthalten	
	XIII	XVI	XIII	XVI
Trockensubstanz	340,126	307,944	77,493	70,373
Wasser	659,874	692,056	922,567	929,627
Eiweiss	322,780	282,824	57,743	56,244
Extrakt	5,585	5,297	6,834	3,794
Lecithin	0,999	2,181	0,806	0,915
Cholesterin	0,714	0,952	0,215	0,221
Cholesterinester	—	—	0,510	0,290
Fettsäuren	0,643	0,416	0,361	1,670
Fe	1,064	1,007	—	0,0144
Total SO_3	2,326	2,350	0,594	—
Total P_2O_5	2,329	2,030	0,440	0,435

1) Für Frauen, bei Annahme von 4500000 Erythrocyten im Cubikmillimeter.



Aus diesen Zahlen möchten wir hervorheben, wie in Fall I bei einer so starken Verminderung der Blutkörperchenzahl auf 360 000 im Cubikmillimeter in der qualitativen Zusammensetzung der einzelnen Erythrocyten bezüglich des Trocken- und Eiweissgehalts ganz an normalen Werthen festgehalten wird. Jacksch (7) und andere Untersucher haben sogar manchmal einen die Norm übersteigenden Eiweissgehalt der Blutkörperchen gefunden. Doch ist weder ein normaler Eiweissgehalt noch eine Erhöhung regelmässig zu finden, wie aus Fall II hervorgeht, ebenso wie ein erhöhter Färbeindex nicht unbedingt bei jeder perniciösen Anämie zu bestehen braucht. Darauf weist auch Hürter hin. Immerhin scheint doch ein, wenn nicht erhöhter, so doch im Verhältniss zu der starken Herabsetzung der Erythrocytenzahl relativ hoher Trocken- und Eiweissgehalt bei der perniciösen Anämie im Gegensatz zum umgekehrten Verhalten des chlorotischen Blutes fast regelmässig vorhanden zu sein und die Werthigkeit des einzelnen Blutkörperchens — wenn Concentration als Qualitätsgrad gelten darf — nur wenig geschädigt, in anderen Fällen sogar erhöht zu sein. Dass bei der perniciösen Anämie wirklich compensatorisch vollwerthigere Erythrocyten mit vergrösserter Sauerstoffcapacität vorkommen, scheint aus den Gasanalysen hervorzugehen. Hiermit stimmt die Erfahrungsthatsache überein, dass perniciös anämische Kranke trotz enorm gesunkener Erythrocytenzahl noch eine erstaunliche Leistungsfähigkeit zeigen können.

Die Lecithinwerthe der rothen Blutkörper erscheinen erheblichen Schwankungen unterworfen. Erben fand in seinem Falle abnorm hohe Werthe von 4 pM. Im Gegensatz dazu ist der Lecithinwerth im Fall XIII mit 0,999 pM. als sehr stark herabgesetzt, im Fall XVI mit 2,18 pM. als annähernd normal anzusehen. Zweifellos hängt das von der mehr acuten oder chronischen Art des Krankheitsverlaufs ab. Wir sehen in Fall XIII den Endzustand eines Organismus, der sehr lange der unbekannten, die perniciöse Anämie bedingenden Noxe ausgesetzt gewesen ist, die schliesslich zu einer derartigen Erschöpfung des Fett- und Lipoidgehalts und Atrophie des ganzen Blutes führt. Die Regenerationsfähigkeit geht dabei allmählich verloren: trotz rothen Knochenmarks finden sich keine charakteristischen Zeichen einer Regeneration im Blut, auch die Erythrocytenzahlen sinken auf äusserst niedrige Werthe herab. Fall XVI hingegen zeigte einen viel acuteren Krankheitsverlauf bei einer jungen, in gutem Ernährungszustand befindlichen Patientin mit einem deutlich regenerativen Blutbild.

Das Serum erweist sich in beiden Fällen äusserst wasserreich unter starker Herabsetzung des Eiweiss- und Lipoidgehalts. Beide lassen an ihrer dunkelgelbgrünen stark dikroten Färbung den fast pathognomonischen, hohen Urobilingehalt erkennen, der einen erhöhten Blutkörperzerfall wahrscheinlich macht. In einem weiteren hier nicht angeführten Fall, der zur Autopsie kam, konnten wir ebenfalls Urobilin in reichlichen Mengen im Serum nachweisen. Die Befunde erinnern an die von Syllaba (8), der aber über Bilirubinbefunde im Serum berichtet. Im gleichen Sinne spricht der Befund von 0,014 pM. Fe im Serum von Fall XVI, wie auch das vermehrte Auftreten von Urobilin und Urobilinogen im Harn.

Das daraufhin untersuchte Serum XVI[1]) enthielt keine Auto- oder Isolysine, die überhaupt bei der perniciösen Anämie in vitro selten nachweisbar zu sein scheinen. Eisenberg konnte in einem Fall Autolysine feststellen, während dies Kreibich und Ascoli nicht gelang. Faust und Tallquist (9) hatten in einem Fall von Bothriocephalus-Anämie unsicheren Ausfall der Hämolyse.

Die Aetiologie der idiopathischen perniciösen Anämie der Biermerschen Krankheit ist noch durchaus unbekannt, wahrscheinlich giebt es verschiedene Ursachen. In gewissen Fällen hat man, gestützt auf entsprechende Befunde, den Bothriocephalus latus als Erreger angenommen, trotzdem auch dieser ätiologische Zusammenhang durch das Auftreten von Recidiven nach Abtreibung des Bothriocephalus wieder stark angezweifelt worden ist. Faust und Tallquist glaubten das anämisirende Princip bei diesen Anämien in dem aus der Leibessubstanz des Bothriocephalus extrahirbaren Cholesterinölsäureestern sehen zu müssen und konnten auch durch chronische Verabfolgung von Oelsäure bei Hunden Anämie erzeugen. Stark wirksame Hämolysine, die aus der Darmschleimhaut von perniciös anämischen Kranken extrahirt werden konnten, liessen als Ursache auch der idiopathischen perniciösen Anämie an die Oelsäure denken, jedoch fanden diese Befunde keine weitere Bestätigung und die in gleicher Richtung gemachten therapeutischen Versuche, die als hämolytische Ursache supponirte Oelsäure durch Glycerin oder Cholesterin abzusättigen, führten nicht zu einwandfreien günstigen Resultaten. Sehr bemerkenswerth sind die zur Klärung der Oelsäurewirkung vorgenommenen Untersuchungen Schmincke's und Flury's (10) über das Verhalten der Erythrocyten bei chronischer Oelsäurevergiftung.

Flury fand, dass in den Erythrocyten des chronisch mit Oelsäure vergifteten Hundes das Cholesterin sich nicht als freies Cholesterin, sondern in Form schwer verseifbarer Verbindungen, also als Cholesterin-Ester vorfand. Daneben stellte er einen hohen Gehalt der Erythrocyten an freien Fettsäuren fest und sieht hierin die für Oelsäure charakteristischen Wirkungen auf die Erythrocyten.

Falls nun bei den menschlichen perniciösen Anämien die Oelsäure wirksam ist, dürfte man erwarten, bei den menschlichen Erythrocyten ähnliche Abweichungen von der Norm zu finden wie sie Flury bei seinem experimentell mit Oelsäure anämisirten Hund feststellte.

Die frühere Ansicht, dass die Lipoidsubstanz der Erythrocyten nur aus Cholesterin und Lecithin bestände, kann nach den Untersuchungen von Bang und Forssmann als widerlegt gelten. Auch wir fanden in allen Fällen geringe Mengen von Fettsäure und Neutralfett. Bei dem Gehalt an freien Fettsäuren lag die Möglichkeit nahe, dass neben freiem Cholesterin auch Cholesterinester normaler Weise vorkommen könnten. Unsere daraufhin bei normalen Erythrocyten angestellten Untersuchungen ergaben jedoch stets ein negatives Resultat oder so geringe Spuren, dass sie als innerhalb der Fehlergrenze liegend, nicht in Betracht gezogen werden konnten. Inzwischen veröffentlichte Röhmann (11) einige Befunde von Cholesterinestern bei Pferdeblutkörpern; jedoch wurden diese Untersuchungen nicht an reinen Blutkörpern, sondern am Gesammtblut angestellt.

1) Untersucht gegen gewaschene Blutkörper fünf gesunder Menschen (cf. auch M. Bürger über Isolysine etc. Diese Zeitschr. Bd. 10).



Bei Menschen-Erythrocyten scheint nach unseren Erfahrungen die Anwesenheit von Cholesterinestern höchstens auf Spuren beschränkt zu sein. Unter pathologischen Umständen fand sich in ganz vereinzelten Fällen ein ausserhalb der Fehlergrenzen liegendes Vorkommen. Wir müssen dabei noch betonen, dass diese Feststellungen an einem sehr concentrirten Material, nämlich angetrocknetem, lipoidreichem Stroma gemacht wurden[1]).

Nach den vorliegenden Befunden Flury's hatte es für uns ein ganz besonderes Interesse, ein etwaiges Vorkommen von Cholesterinestern auch an den Erythrocyten unserer beiden perniciösen Anämien nachzuweisen. Wir bedienten uns dabei der Windaus'schen Methode der Cholesterinfällung mittels Digitonin, der einzigen, die eine sichere Trennung von freiem Cholesterin und Cholesterinestern ermöglicht, da nur freies Cholesterin durch das Saponin gefällt wird.

Eine gewogene Menge lecithinfreien Blutkörperextracts wurde in 2 gleiche Theile a und b getheilt. In a wurde in alkoholischer Lösung eine Digitoninfällung gemacht, ebenso in b nach erfolgter Verseifung. In b ist also das freie und das aus Cholesterinestern — falls solche vorhanden waren — freigemachte Cholesterin gefällt. Die Differenz zwischen a und b ergiebt das durch Verseifung freigewordene Cholesterin. Wir führen eine Untersuchung als Beleg an:

a) 0,0384 lecithinfreies Extract ergeben unverseift 0,12308 Digitonincholesterid = 0,03077 Cholesterin.

b) 0,0384 lecithinfreies Extract ergeben verseift 0,12364 Digitonincholesterid = 0,03091 Cholesterin.

Danach betrüge das Cholesterin aus Estern 0,00014 g, eine sicherlich innerhalb der Fehlerquellen liegende Zahl.

Der gleiche Befund wurde im anderen Fall erhoben. Es lässt sich also mit Sicherheit sagen, dass Cholesterinester in unseren beiden Fällen nicht vorhanden waren. Was die freien Fettsäuren betrifft, so fanden wir in den durch Extraction in der Kälte erhaltenen Extracten 0,0643 und 0,0416 pCt. freie Fettsäuren bezogen auf feuchte Blutkörper. Diese Zahlen überschreiten nicht die Norm. Wir betonen die Extraction mit kaltem Aether und Alkohol, weil uns eine Zersetzung des Lecithins und dadurch Freiwerden von Fettsäuren bei längerem Kochen im Soxhlet durchaus nicht unmöglich erscheint.

Aus diesen Untersuchungen lässt sich ein Parallelismus in den Befunden bei experimenteller Oelsäureanämie und perniciöser Anämie in keiner Weise erkennen. Auch im Serum weist nichts auf eine Betheiligung der Oelsäure hin. Der Cholesteringehalt ist sehr niedrig, aber das Verhältniss des freien Cholesterins zu den Cholesterinestern sicher nicht zu Gunsten der Cholesterinester, die als Oelsäurecholesterinester berechnet sind, verschoben.

	100 g Serum enthalten			
	Cholesterin	Cholesterinester	Fettsäuren	Seifen als Fettsäuren
Fall XIII. . .	0,022	0,051	0,036	0,044
Fall XVI. . .	0,022	0,029	0,167	—

1) Cf. unsere II. Mittheilung im Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 71.

Wir halten daher die Auffassung, welche auch in dem neu erschienenen Handbuch der Pathologie von Krehl und Marchand von Paltauf vertreten wird, dass jenes aus der Magendarmschleimhaut perniciös Anämischer (aber auch gesunder!) und aus Carcinomgeweben extrahirte coctostabile Lipoid für die schweren Anämien verantwortlich gemacht werden muss, noch nicht für ganz sicher gestellt.

Wir führen hier noch eine Carcinomanämie an, die zu jenen Fällen gehört, bei denen die degenerative Veränderung des Blutbildes ganz im Vordergrund steht und die klinische Differentialdiagnose oft bei nicht localisirbarem Tumor lange zwischen perniciöser Anämie und Carcinom schwanken kann.

Diese Anämien finden sich ja am häufigsten bei Tumoren des Digestionstractus und man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, dass hierbei neben chronischen Blutverlusten eine Resorption durch Fermente freigemachter toxischer Substanzen stattfindet, die zu einer so hochgradigen der perniciösen Anämie sehr ähnlichen Blutdegeneration führt. Es sei auf die grosse Uebereinstimmung in der Zusammensetzung des Blutes mit dem der perniciösen Anämie XVI aufmerksam gemacht. Wir fanden hier in den Erythrocyten eine geringe Menge von Cholesterinestern. Es lässt sich weiterhin hier der von Erben bei perniciöser Anämie gemachte Befund erheben, dass man beim Versuch, die gefundene Eisenmenge in Hämoglobin umzurechnen, einen Werth erhält, der den für Eiweiss gefundenen erheblich überschreitet.

Das Knochenmark zeigte bei diesem Fall ein nach A. Schmidt's im Noorden'schen Handbuch gemachten Angaben bei Carcinom nicht regelmässiges Verhalten einer theilweisen Umwandlung in rothes Mark. Das Fettmark war von grossen Herden rothen Markes durchsetzt. Die Krankengeschichte und die Ergebnisse der Blutuntersuchung dieses Falles waren folgende:

50 Jahre alter Mann. Hochgradig reducirter Ernährungszustand. Aeusserste Blässe der Hautdecken. Sectionsbefund: Ca. oesophagi mit Drüsenmetastasen im Abdomen, die in den Magen eingebrochen sind. Exitus in Folge abundanter Magenblutung. Knochenmark mit rothen Herden.

Volumquotient: $\frac{912,5 \text{ Serum}}{87,5 \text{ Blutkörper}}$.

	1000 g Blutkörper enthalten	1000 g Serum enthalten
Trockenrückstand	305,733	76,127
Wasser	694,267	923,873
Eiweiss	286,615	55,765
Extract	5,451	4,119
Lecithin	3,157	1,472
Cholesterin	0,714	0,229
Cholesterinester	0,028	0,318
Freie Fettsäuren	0,320	0,464
Eisen	1,415	
(Hämoglobin)	336,770	

Ein den perniciösen und secundären Anämien durchaus entgegengesetztes Verhalten zeigen die Blutkörperchen bei dem folgenden Fall von **Chlorose.** Dort starke Verminderung der Zahl, weniger der Dichte der einzelnen Blutzellen, hier das Umgekehrte, bei fast normalen Zahlen



der Blutkörperchen eine starke Vermehrung des Wassers und Abnahme des Trocken- und Eiweissgehaltes. Chlorose, Leukämie und Polyglobulie lassen gemeinsam auch in chemischer Hinsicht eine Störung der Blutbildung erkennen. Die vorliegende Chlorose bot, wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, zunächst ein so schweres Bild, dass eine Zeit lang die Diagnose und Prognose schwanken konnte. Jedoch gab der durch Eisenmedication überraschend schnell und günstig beeinflusste Krankheitsverlauf der Diagnose Chlorose Recht.

22jähriges Mädchen mit blass-grünlichem Teint. Unterhautzellgewebe wasserreich. Anämische Herzgeräusche.

Blutbild: 3600000 Erythrocyten,
3200 Leukocyten 25/80 Hb (Sahli),
herabgesetzer Hb Index.

Starke Poikilocytose und Anisocytose.
Keine kernhaltigen Roten. Iolysine im Serum. Wassermann —.

Für 1000 g	Trockengewicht	Wasser	Eiweiss	Extract	Lecithin	Cholesterin	Cholesterinester	Fettsäuren	Fe
Blutkörper .	266,467	733,533	241,301	5,203	3,504	0.933	—	0,449	1,013
Serum	80,783	919,217	60,587	8,585	1,489	0,394	1,616	1,185	

Der Volumquotient der Erythrocyten ist kleiner als der Zahl der Erythrocyten entspricht, nämlich $\frac{187 \text{ BK}}{813 \text{ Serum}}$. Biernacki (12) hat diesen bei Chlorose gefundenen Zustand als Polyplasmie bezeichnet unter der Annahme, dass beim Centrifugiren der chlorotischen Blutkörperchen ein Plasmaaustritt erfolge. Wir können uns dieser Deutung, die auch von anderer Seite abgelehnt wird, nicht anschliessen und sehen in unserem Fall in der grossen Anzahl von Mikrocyten und Poikilocyten die Veranlassung für diese Incongruenz zwischen Zahl und Volumen.

Die Erythrocyten besitzen einen sehr erhöhten Wassergehalt, sind also hydropisch. Der Lecithingehalt ist hoch, der Cholesteringehalt normal. Das Serum zeigt ebenfalls erhöhten Wassergehalt unter Herabsetzung des Trocken- und Eiweissgehaltes, was nicht mit den gewöhnlichen Befunden übereinstimmt, die bei Chlorose eine ganz normale Zusammensetzung des Serums verlangen. Es ist aber nicht merkwürdig, das bei einer derartigen allgemeinen Hydropsie der Gewebe auch das Blutserum wasserreicher ist.

Bei Umrechnung der Eisenwerthe in Hb ergiebt sich auch hier ein das gefundene Gesammteiweiss übersteigender Hb-Eiweisswerth, der grösser wird, wenn man das Stromaeiweiss noch in Rechnung zieht, das hier 14 g betrug.

Es mag an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, wie oft und anscheinend ohne Beziehungen zu bestimmten Krankheitsgruppen der Eisengehalt der Blutkörpertrockensubstanz den möglichen Gehalt an Hämoglobineisen übersteigt. Um das zu illustriren haben wir in folgender Tabelle für 1 g Blutkörpertrockensubstanz aus unseren Untersuchungen einige Zahlen zusammengestellt betreffend Eiweissgehalt aus N berechnet, Hämoglobin aus Fe berechnet, ausserdem wurden noch die Zahlen für Eisen (Fe) und für Gesammtschwefel (als S, der zum aller-



grössten Theil aus Eiweissschwefel besteht) berechnet. Da die Hämoglobine relativ schwefelarme Eiweisskörper sind (Pferd 0,42 pCt., Abderhalden), die Blutkörperglobuline aber stets schwefelreicher sind (über 1 pCt.), so ist es denkbar, dass in hämoglobinarmen Blutkörpern durch schwefelreichere Eiweisskörper das Verhältniss von S : Fe verschoben wird (bei Pferdeblut 0,42 : 0,38).

In 1 g Blutkörper-Trockensubstanz wurden gefunden:

Protokoll-Nr.	Diagnose	berechnetes Eiweiss	Aus Eisen berechnetes Hämoglobin	Gesammtschwefel angegeben als S	Fe	S : Fe
1	Adipositas univ. . .	0,89	1,33	0,0054	0,0054	1,00
3	Uraemie	0,875	1,002	0,0056	0,0042	1,33
6	Tabes	0,956	0,771	0,0053	0,0033	1,60
8	Polyglobie . . .	0,875	0,666	0,0054	0,0023	1,90
28	Eklampsie	0,937	1,164	—	0,0049	—
21	Ca. oesophagi . . .	0,937	1,102	—	0,0046	—
2	Ca. hepatis	0,794	1,004	0,0059	0,0042	1,4
25	Chlorose	0,856	0,906	—	0,0038	—
22	Pneumonie	0,938	0.901	—	0,0038	—
12	Tabes	0,919	0.901	0,0053	0,0038	1,39
24	Diabetes	0,962	0,840	0,0067	0,0035	1,91
16	Perniciöse Anaemie .	0,913	0,782	0,0072	0,0033	2,18
23	Sepsis	0,938	0,743	—	0,0031	—
15	Diabetes	0,950	0,706	0,0073	0,0030	2,43
5	Lues III	0,913	0,647	—	0,0027	—
13	Perniciöse Anaemie .	0,919	0,652	—	0,0027	—
20	Leukaemie	0,831	0,549	0,0074	0,0023	3,21
11	Ca. ventriculi . . .	0,831	0,507	0,0073	0,0021	3,47

Inanition. Kachexie.

Fall XXVI. Pankreasatrophie. Blass aussehender Mann von 65 Jahren. Normaler Organbefund. Oedeme der Unterschenkel. Im Urin Spuren Eiweiss, kein Zucker. Nach Zufuhr von 100 g Dextrose keine Glykosurie. Positive Löwi'sche Reaction. Im Stuhl zahlreiche unverdaute Muskelfasern, reichlich Neutralfett und Fettsäuren. Stuhl wird in vermehrter Menge abgesondert.

Ausnutzungsversuch (Auszug aus der Stoffwechsel-Tabelle, Periode V): Von 53,68 g eingenommenem Nahrungs-N wurden 17,7 g = 33,4 pCt. im Koth wiedergefunden.

Von 339,1 g eingenommenem Nahrungs-Fett wurden 254,0 g = 74,9 pCt. im Koth wiedergefunden.

Aus dem Sectionsbefund: Hochgradige Pankreasatrophie mit zahlreichen Concrementen im Duct. pancr. Atrophie sämmtlicher Organe. Ascites. Oedeme.

	1000 g Blutkörper enthalten			1000 g Serum enthalten		
	IX (Carcinose des kleinen Beckens)	VII (Carcinoma oesophagi)	XXVI (Pankreasatrophie)	IX (Carcinose des kleinen Beckens)	VII (Carcinoma oesophagi)	XXVI (Pankreasatrophie)
Trockenrückstand .	294,220	339,411	328,564	84,188	62,108	49,089
Eiweiss	256,266	318,663	321,992	63,984	49,483	36,203
Gesammtextract . .	6,669	7,094	3,555	5,730	4,478	4,120
Lecithin	2,509	2,232	2,484	1,052	1,009	1,731
Cholesterin	2,165	1,272	1,071	—	—	0,282
Cholesterinester. . .	0,073	—	0	—	—	0,673
Fettsäuren	—	0,241	0	0,607	0,563	—
Total P_2O_5	2,705	1,937	—	0,451	0,345	—



Es ist im Hinblick auf die vielen Arbeiten, den Magendarmstörungen eine ätiologische Bedeutung für das Zustandekommen der perniciösen Anämie beizumessen, von Interesse, das Blut dieses Falles kennen zu lernen. Hier bestand vollkommene Achylie des Magens und des Pankreas; das zugeführte Eiweiss und Fett wurde nur zum allergeringsten Theil resorbirt, so dass der Tod in Folge chronischer Unterernährung eintrat. Betrachten wir die in der Tabelle angegebenen Zahlen im Zusammenhange mit dem Krankheitsbild, so könnte man den verminderten Trockenrückstand und Eiweissgehalt des Serums mit den Oedemen, die sich bei sinkender Herzkraft einstellten, in Beziehung bringen. Ein abnormer Wasserreichthum der Gewebe, der von einigen Autoren (Munk) bei unterernährten Tieren gefunden wurde, hat vielleicht eine analoge Bedeutung. Eine Wasseranreicherung des Blutes liegt sicher auch in unserem Fall vor (Oertel wies schon 1884 in seiner allgemeinen Therapie der Kreislaufstörungen darauf hin, dass Circulationsstörungen das Blut wasserreicher machen), doch glauben wir, dass der äusserst niedrige Werth für N-Gehalt und Trockenrückstand des Serums damit nicht restlos erklärt wird. Wir meinen, dass die Unterernährung an sich wesentlich beigetragen hat zu der beschriebenen N-Verarmung, die in solchem Grade bei einem Serum bisher nicht beschrieben wurde[1]). Das Blut ist arm an Fett. Der Befund steht in einem gewissen Gegensatz zu der schon mehrfach beschriebenen Hungerlipämie und zu der Vermehrung des Blutfetts, die Seo Y. (13) bei pankreaslosen Hunden fand. Wunderbar ist das nicht. Im Hunger wird das Fett aus den Depots auf dem Blutwege in die Verbrennungsstätten transportirt. In unserem Falle waren die Depots leer. Auch die Untersuchung des gelben Marks, die später im Zusammenhang mit anderen besprochen werden soll, zeigt eine beträchtliche Fettverarmung. Die Blutkörperchen dagegen sind intact geblieben. Wenigstens entspricht der Eiweissgehalt der rothen Zellen ebenso wie der Trockenrückstand durchaus der Norm. Die Zahlen für Lecithin und Cholesterin weichen von den Mittelwerthen in keiner Weise ab. Dagegen wurde für das Gesammtextrakt der rothen Blutkörper ein relativ niedriger Werth festgestellt. Es gelang auch nicht, freie Fettsäuren darin nachzuweisen.

1) Die Abhängigkeit des Serum-N-Gehalts von Ernährungs- und Resorptionsverhältnissen geht auch aus folgender Tabelle hervor, bei der sich deutliche Unterschiede zwischen Uterus- und Rectum-Carcinomen einerseits, und Magen-Carcinomen andererseits finden:

Anatomische Diagnose	Volumen-Quotient	N-Gehalt für 1000 g Serum
Ca. uteri	563 BK : 437 Serum	13,68
Ca. port. uteri	562 „ : 438 „	13,22
Ca. pylori	460 „ : 540 „	11,97
Ca. ventriculi	500 „ : 500 „	11,32
Ca. recti, Metast. i. Hepar	313 „ : 687 „	10,40
Ca. ventriculi	187 „ : 813 „	9,97
Ca. ventriculi	360 „ : 640 „	9,72
Ca. ventriculi	200 „ : 800 „	8,26
Ca. ventriculi	111 „ : 889 „	7,98



Wenn somit eine gewisse Verarmung der Erythrocyten an physiologisch weniger wichtigen Lipoidkörpern zugegeben werden muss, so ist darauf hinzuweisen, dass eine Herabsetzung des Eiweissgehaltes der rothen Zellen sicher nicht vorliegt und dass, wo eine solche gefunden wird, andere Ursachen zur Erklärung herangezogen werden müssen als blosse Inanition, in den meisten Fällen wohl mangelhafte Bildung.

Es seien im Anschluss an diesen Fall zwei Fälle von Carcinom-Anämien angeführt, von denen der eine Fall VII in der Zusammensetzung dem besprochenen sehr ähnelt, während der zweite erhebliche Abweichungen aufweist.

Fall VII. Carcinoma oesophagi mit starker Abmagerung in Folge Unterernährung; keine Metastasen.

Rothe Blutkörper . . .	3908000	Spec. Gew. des Serums 1028,16
Weisse „ . . .	16800	
Hämoglobin	160 pCt. Sahli	
Volumquotient	50 Serum / 50 Blutkörper	

Fall IX. Carcinose des kleinen Beckens, ausgehend von einem Portiocarcinom. Hochgradige Kachexie.

Rothe Blutkörper . . .	2640000	Spec. Gew. des Serums 1026,16
Hämoglobin	25 pCt. Sahli	
Volumquotient	72,5 Serum / 27,5 Blutkörper	

Der Fall VII verhält sich ganz wie der Fall XXVI: Hoher Eiweissgehalt der Blutkörper, bei niederem Eiweissgehalt des Serums. Ohne die Zahlen alle zu besprechen, wollen wir nur den relativ hohen Cholesterinwerth in den Blutkörpern VII hervorheben. Während hier eine Carcinomanämie nur angedeutet ist entsprechend einem der Masse nach wenig entwickelten kleinen Tumor, findet die durch den Sitz des Tumors im Oesophagus bedingte Inanition ihren Ausdruck im niedrigen Eiweissgehalt des Serums wie im Falle der Pankreasatrophie.

Das Volumen der Blutkörper ist annähernd normal. Der Eiweissgehalt ist bedeutend reducirt. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Mittheilungen von Krokiewicz (14), — es lässt sich daraus schliessen, dass von einem gesetzmässigen erhöhten Eiweissgehalt der rothen Blutkörper Carcinomkranker nicht die Rede sein kann.

Wenn gelegentlich ein höherer Gehalt an Eiweisskörpern bei Carcinomblutkörpern gefunden wird, so müssen wir nach unseren Untersuchungen die Deutung K.'s, dass die Erythrocyten bei Magencarcinom sich durch ein besonderes Absorptions- und Assimilationsvermögen für Eiweissproducte auszeichnen, ablehnen. Wir glauben gerade durch unsere Mittheilungen dargethan zu haben, in wie weitgehendem Maasse die Zusammensetzung der Blutkörper unabhängig ist von der des sie umgebenden Mediums.

Auffallend hoch ist der Cholesteringehalt der rothen Blutkörper im Fall IX, der noch interessanter wird durch den Nachweis von Cholesterinestern in den Blutkörpern, die normal nicht gefunden werden. Es mögen in diesem Zusammenhange die Befunde



Wacker's (15) zum Vergleich herangezogen werden. W. fand „die Menge der sogenannten unverseifbaren Substanzen und damit auch des Cholesterins im menschlichen Depotfett bei Carcinom stark vermehrt", fügt aber hinzu, dass er den gleichen Befund bei chronischer Sepsis und bei Stoffwechselkrankheiten, wie Diabetes sowie im gelben Fett aller Personen erhoben habe. Es ist wohl erlaubt, für W.'s Befunde von Cholesterinvermehrung im Depotfett und die unseren an rothen Blutkörpern Carcinomkranker die gleichen Ursachen anzunehmen: der erhöhte Zellzerfall bei grossen Carcinomen lässt vermehrte Mengen freigewordenen Cholesterins in das Blut gerathen; das Cholesterin wird in den Fettdepots und also auch im Knochenmark aufgespeichert und bei der Bildung neuer Blutkörper in vermehrter Weise herangezogen. (Vgl. auch Fall XXI, wo gleichfalls Cholesterinester in den Blutkörpern gefunden wurden.)

Es braucht deshalb das Cholesterin des Serums garnicht merklich erhöht zu sein, da die Resorption des Zelldetritus in den schlecht von Gefässen versorgten Tumoren nur langsam vor sich gehen kann. Ist diese Anschauung richtig, so müsste man besonders bei Tumoren mit starken Einschmelzungsprocessen eine Cholesterinvermehrung der rothen Blutkörper erwarten. Die Fälle von Lebercarcinom zeigen den gleichen Befund.

Das Serum des Falles IX zeigt im Gegensatz zu VII nahezu normalen Trockenrückstand und Eiweissgehalt. Gerade die Gegenüberstellung dieser beiden Fälle lehrt, dass für die Concentration des Serums weit mehr die Ernährungsverhältnisse ausschlaggebend sind als die zur Anämie führenden Umstände. Will man das Resultat dieser Betrachtungen auf eine kurze Formel bringen, so kann man sagen: Im Zustande der Inanition bleiben die Blutkörper intact an Zahl, Hämoglobin und Eiweissgehalt; das Serum hingegen wird arm an Trockensubstanz und Eiweiss, reich an Wasser. Bei der Kachexie tritt die Schädigung der Blutkörper in den Vordergrund: ihre Zahl ist immer herabgesetzt, die Zusammensetzung geändert, während die Serumzusammensetzung weniger geändert wird. In vielen Fällen wird beides zugleich eintreten und Blutkörper wie Serum weisen dann Veränderungen auf.

Leukämie.

46 Jahre alte Frau. Krankheit besteht seit $1^1/_2$ Jahren. Mehrfach mit Röntgenstrahlen behandelt, vorübergehende Besserung; grosser Milztumor, unterer Rand handbreit unter dem Rippenbogen. Grosse Leber. Augenhintergrundsblutung.

Rothe Blutkörper: 4430000.
Weisse „ 270250.
Hämoglobin: 37 pCt.

Blutbild:				
Polynucleäre	53,25 pCt.	Mastzellen	4,25 pCt.
Eosinophile	5,75 „	Myelocyten	11,7 „
Kleine Lymphocyten	3,7 „	Myeloblasten	2,0 „
Grosse „	0,7 „	Kernhaltige Rothe	1,0 „
Grosse Mononucleäre	0,5 „		

Specifisches Gewicht des Blutes 1046,8.
„ „ „ Serums 1024,8.

Volumquotient $\frac{625 \text{ Serum.}}{375 \text{ B. K.}}$



Im Harn vermehrtes P_2O_5; in mehrwöchiger Untersuchung schwankt $\frac{N}{P_2O_5}$ zwischen 4,7 maximal und 3,1 minimal (normal 5,0). $\frac{\text{Harnsäure}}{P_2O_5}$ zwischen 0,130 und 0,237 (normal 0,333).

Bei gleich bleibender Nahrungszufuhr schwankten die absoluten Werthe für Harnsäure zwischen 0,9 und 0,2, für P_2O_5 zwischen 4,3 und 2,2 in der 24 stündigen Harnmenge. Die Werthe für P_2O_5 lagen durchweg bei 3,0 bei einer Nahrung, die ungefähr 4,0 P_2O_5 enthielt.

Die Zusammensetzung des leukämischen Blutes erinnert an die des chlorotischen, darauf hat schon Erben (6) hingewiesen. Die Blutkörper sind eiweiss- und hämoglobinarm und wasserreich. Wir untersuchten 360 ccm Blut in 3 Fractionen. Einmal rothe Blutkörper und Leukocyten gemeinsam, dann in je einer weiteren Fraction Leukocyten und Erythrocyten gesondert.

	1000 g Erythrocyten u. Leukocyten enthalten	1000 g Erythrocyten enthalten	1000 g Leukocyten enthalten
Trockenrückstand	209,420	—	—
Eiweiss	149,720	—	—
Totalextract	9,647	4,322	36,864
Lecithin	—	2,960	24,970
Cholesterin	—	0,890	4,818
Cholesterinester	0	0	0

Da wir bei unseren Untersuchungen auf Cholesterinester in den Blutkörpern gestossen waren, erschien es uns möglich, dass diese aus Leukocytenverunreinigungen stammten. Deshalb wurde in dem leukocytenreichen Blut dieses Falles versucht, die Frage nach dem Cholesterinestergehalt der weissen Zellen zu entscheiden. Die durch Centrifugiren abgetrennten Leukocyten wurden zuletzt in Wasser aufgeschwemmt, dabei wurden die letzten noch anhaftenden Rothen hämolysirt; es gelingt dann durch Filtration die Stromaverunreinigungen, die das Filter passiren (Abderhalden), von den zurückbleibenden Leukocyten sauber zu trennen.

Im Uebrigen wurde in der üblichen Weise verfahren. Die Tabelle zeigt, dass die Leukocyten keine Cholesterinester enthalten. Der Gesammtextract der Leukocyten beträgt etwa das Neunfache des Werthes der Rothen.

Das Verhältniss von Lecithin zu Cholesterin beträgt abgerundet bei den weissen 5 : 1, bei den rothen 3 : 1. Der grössere Gehalt der weissen Zellen an lipoiden Substanzen ist besonders deshalb bemerkenswerth, weil die Gesammtoberfläche der Leukocyten in 1000 g in Folge des grösseren Volumens und der grösseren Oberfläche des einzelnen Leukocyten eine beträchtlich kleinere ist; gleiche Dicke der „lipoiden Zellhülle" bei rothen und weissen vorausgesetzt, müsste demnach eine grosse Masse der Fettkörper bei den Leukocyten als Zelleinschlusslipoide vorhanden sein, das ist durch histochemische Untersuchungen schon längst wahrscheinlich gemacht.



Das Serum besitzt einen Trockenrückstand und Eiweissgehalt, der an der unteren Grenze der Norm liegt; der Fettgehalt dagegen ist bedeutend erhöht; Erben hat in einem Fall von lymphatischer Leukämie den gleichen Befund erhoben, während der von ihm untersuchte Fall von myelogener Leukämie normale Extractzahlen zeigt. Eine zufällige Verdauungslipämie können wir ausschliessen; eine übermässige Fettzufuhr hat nicht stattgefunden: Es wurden täglich 155 g Fett aufgenommen.

Die Erklärung für diesen relativ hohen Fettgehalt des Serums der Leukämischen ist schwer zu geben; der gesteigerte Leukocytenzerfall, den man dafür verantwortlich gemacht hat, reicht kaum aus, um die Werthe so anwachsen zu lassen: 1000 g Leukocyten liefern günstigsten Falls 40 g Fett, eine Menge, die im Verhältniss zu den täglich aufgenommenen und assimilirten Fettmengen doch nur gering ist und die durch Zellzerfall an einem Tage wohl kaum frei wird. In unserem Falle ist diese Vorstellung schon deshalb abzulehnen, weil die Phosphatide und das Cholesterin nicht erhöht sind, trotzdem ein Zellzerfall aus den hohen Phosphorwerthen des Urins wahrscheinlich gemacht ist.

Icterus und Cholämie (3 Fälle).

Fall II. 55 Jahre alte Frau. Carcinom der Gallenwege, Gallengangsverschluss, Cholämie. Hb. 70/80. (Sectionsbefund.) Rothe Blutkörper 4570000, weisse 7600. W. L. R. negativ.

Fall XXVII. 48 Jahre alte Frau. Carcinom der Gallenwege, Cholämie. (Sectionsbefund.)

Fall XXIII. 40 Jahre alte Frau. Sepsis, hämolytische Streptokokken nachgewiesen. Icterus. (Sectionsbefund.)

	1000 g Serum enthalten			1000 g Blutkörper enthalten		
	II	XXIII	XXVII	II	XXIII	XXVII
Freies Cholesterin	*)	0,798	2,469	0,784	0,926	1,297
Cholesterinester	*)	0,257	1,385	*)	0,187	0,438
Gesammtextract	11,438	10,237	22,395	7,253	5,710	5,235
Lecithin	3,392	2,577	5,866	3,166	2,551	3,426

*) Nicht untersucht.

Da die Zahlen für Trockensubstanz, Eiweissgehalt von Blutkörperchen und Serum hier keine Besonderheiten bieten, soll in Folgendem nur von den Lipoiden des Serums und den rothen Blutkörperchen, die in diesen Fällen ein besonderes Interesse bieten, gesprochen werden.

Der Icterus geht mit einer Erhöhung des Cholesterins im Blute einher. Das ist seit den Untersuchungen von Flint und anderen bekannt. Nimmt man an, dass die Leber das Ausscheidungsorgan für das Cholesterin ist, so ist ohne weiteres klar, dass behinderter Gallenabfluss eine Rückstauung von Cholesterin im Blute zur Folge hat. Doch wird diese Anschauung bestritten. Weintraud sagt im v. Noorden'schen Handbuch: „Nach unserer heutigen Kenntniss wird die Leberzelle weder als Bildungsstätte, noch überhaupt das Organ als Ausscheidungsort für



das im Blute dauernd vorhandene Cholesterin angesehen." Will man dem beipflichten, so sind die hohen Werthe für Cholesterin und Cholesterinester im Serum des Falles XXVII unverständlich. Normale menschliche Galle enthält im Mittel etwa 1 pCt. Cholesterin. Im Serum XXVII finden sich 2,469 freies und 1,385 gebundenes Cholesterin (Cholesterinester). Der Gehalt des Serums an Cholesterin ist auf das 3fache gestiegen. Nach Weintraud stammt das Cholesterin der Galle lediglich von abgestossenen Epithelien der Gallenwege her. Wir müssten für unseren Fall danach die Annahme machen, dass 5—6 g so frei gewordenen Cholesterins in Folge der Gallenstauung ins Blut gerathen seien. Das ist schwer denkbar. Es bleibt gerade für diese Fälle als einfachste Erklärung nur die, der Leber eine wesentliche Rolle im Cholesterin-Haushalt zu vindiciren, derart, dass das überschüssige Blutcholesterin zum Theil wenigstens durch dieses Organ über die Gallenwege aus dem Körper ausgeschieden wird[1]). Behinderter Gallenabfluss ist somit eine der Hauptursachen der Cholesterin-Anreicherung im Blute. Das der Masse nach wenig entwickelte Carcinom dieses Falles ist nach unserer Erfahrung nicht im Stande, den Cholesteringehalt in dem beschriebenen Umfange ansteigen zu lassen. (cf. Fall XXVI.)

Im Fall XXIII wurden bei schwerem Icterus normal gefärbte Stühle entleert. Hier hat der zwar eingeschränkte Gallenabfluss eine Hyper-Cholesterinämie nicht eintreten lassen.

Bemerkenswerth erscheint uns der hohe Fettgehalt des Serums, den alle drei Fälle aufweisen[2]). Es ist zwar schon von Becquerel und Rodier (17) auf den erhöhten Fettgehalt des Serums Icterischer hingewiesen worden, jedoch hat diese bemerkenswerthe Thatsache nirgends gebührende Beachtung gefunden. Alle Erklärungsversuche scheitern daran, dass wir über das Schicksal des Fettes jenseits der Darmwand unter physiologischen Bedingungen schlecht unterrichtet sind. Ein wichtiges Moment möchten wir nochmals hervorheben, da es uns als Fingerzeig dienen kann, in welcher Richtung wir weiter zu suchen haben: Nach jeder fettreichen Nahrung kann man eine sogenannte Verdauungslipämie beobachten, die sich durch eine milchige, mehrere Stunden anhaltende Trübung des Serums kenntlich macht. Das Gleiche findet sich, wenn aus anderen Ursachen das Serum fettreich wird, z. B. bei der diabetischen Lipämie. Das Fett ist dabei in Form einer sehr feinen Emulsion im Blut vorhanden und in Form von Hämokonien (Paltauf in Krehl und Marchand's Handbuch) sichtbar. Anders liegen die Dinge bei der Cholämie;

1) Ein Fall von acholurischem Icterus mit Splenomegalie schied die 10 fache Menge Coprosterin aus wie ein gleich ernährter Gesunder; die Ursache dafür ist die in diesen Fällen bestehende Polycholie.

2) 4 weitere Fälle von schwerem Icterus zeigten folgende hohe Extraktzahlen für 1000 g Serum:

Hypertrophische Lebercirrhose mit starkem Icterus . .	12,551 g
Choledochusverschluss (Operation)	9,893 g
Schwerer katarrhalischer Icterus	16,701 g
Cholangitis, Icterus chron.	11,479 g

Im Gegensatz hierzu betrug bei dem acholurischen Icterus die Extraktmenge aus 1000 g Serum nur 5,349 g.



hier wurde, obwohl das Serum einen Fettgehalt aufwies, der einer diabetischen Lipämie gleichkam, ein absolut klares, durchsichtiges Serum beobachtet. Nun hat die Galle fettlösende Eigenschaften, und es ist sehr wohl denkbar, dass sie, wie im Experiment, eine Emulsionsbildung verhindert, wenn sie in reichlichem Maasse ins Blut übertritt. Die Emulsion bedingt eine starke Oberflächenvergrösserung und bereitet den Zellfermenten, die sicher bei der Assimilation des Fettes irgendwo und irgendwann thätig sind, eine breitere Angriffsfläche. Fehlt die Emulsionsbildung, so würde durch die hier entwickelte Vorstellung die Assimilation auch geringer Fettmengen wesentlich erschwert, und das Resultat ist die Lipämie.

Im Fall XXVII kann man in Analogie mit den Beobachtungen bei Diabetes von einer cholämischen Lipämie sprechen. Dabei ist zu bemerken, dass das Serum absolut klar und durchsichtig und nicht das milchige Aussehen der diabetischen Lipämie zeigt. Diese Befunde sind um so auffallender, als die Fettresorption bei Gallenabschluss ja bedeutend herabgesetzt ist. In unseren Fällen wurde eine sehr fettarme Nahrung gereicht, sodass eine alimentäre Lipämie mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Ausser bei Phosphorvergiftung ist über Lipämien in Folge Leber- oder Gallengangserkrankung wenig bekannt.

Die Analyse der Blutkörperchen ergab nur geringe Abweichungen von der Norm. Vergegenwärtigt man sich die hohe hämolytische Kraft der gallensauren Salze (taurocholsaures Natron löst noch in Verdünnungen von 1 : 600), so ist das Ausbleiben einer Hämoglobinämie bei schwerem Icterus immer wieder auffallend. Es ist naheliegend, die Ursachen dafür in Veränderungen der rothen Blutkörperchen zu suchen. In der That weiss man, dass die osmotische Resistenz der rothen Blutzellen solcher Kranker erheblich erhöht ist, man ist aber nicht berechtigt, daraus auf einen erhöhten Schutz auch gegen die Gallensäuren zu schliessen, denn Hämolyse durch Hypotonie und durch gallensaure Salze[1]) sind wesensverschiedene Vorgänge.

Icterische Sera üben auch gegenüber normalen Blutkörpern keine hämolytische Wirkung in vitro aus. Demgegenüber muss darauf hingewiesen werden, dass es neuerdings gelungen ist, Kaninchen durch intravenöse Galleninjection hämoglobinämisch und hämoglobinurisch zu machen. So plötzliche Ueberschwemmungen mit gallensauren Salzen können aber nur durch das Experiment gesetzt werden, und die Verhältnisse der menschlichen Pathologie sind damit nicht ohne Weiteres zu vergleichen. Dass in Fällen höchstgradiger Cholämie der Schutz des Serums gegenüber den hämolytischen Wirkungen der Galle einmal versagen kann, zeigt der Befund von geringen Mengen Eisen im Serum des Falles XXVII.

Es verdient hervorgehoben zu werden, dass im Fall II und XXVII messbare Mengen von Cholesterinestern in den rothen Blutkörpern nach-

1) Die Hämolyse durch gallensaure Salze scheint von der durch Lipoidlösungsmittel verschieden zu sein, indem durch jene auch Eiweisskörper aufgelöst werden. cf. Höber (18).



gewiesen werden konnten und daraus eine Vermehrung des Gesammtcholesterins resultirt. Ob man diesen Befund in Zusammenhang bringen darf mit den erwähnten Resistenzänderungen gegenüber hypotonischen NaCl-Lösungen, müssen wir vorerst dahingestellt sein lassen. Denkbar ist das um so eher, als bei einer Form des Icterus, die nach Oulmont und Boidin (19) mit Hypocholesterinämie einhergeht, die osmotische Resistenz jedes Mal vermindert ist, und dieser Erscheinung sogar eine pathognostische Bedeutung zugewiesen wird.

Man kann daran denken, dass der hohe Fettgehalt mit der Erkrankung der Milz zusammenhängt. Umber und Brugsch (20) zeigten, dass nächst dem Pankreas die Milz hochwirksame fettspaltende Fermente enthält; der Ausfall einer fettspaltenden Function der Milz könnte sich durch eine Vermehrung des Serumfettes geltend machen. Von anatomischer Seite (W.H.Schultze) (16) wird gleichfalls neuerdings die Vermuthung geäussert, dass physiologisch die Milz am Fettstoffwechsel Antheil hat. Andererseits wollen amerikanische Autoren gefunden haben, dass bei Anämien der Fettgehalt des Serums steigt; sie bringen diese Erscheinung mit einer mangelnden Oxydationskraft des anämischen Organismus in Zusammenhang. In dieser allgemeinen Fassung trifft die Behauptung sicher nicht zu, wie u. A. unsere Zahlen in den Fällen von perniciöser Anämie zeigen.

Literatur.

1) H. Hirschfeld, Polycythämie und Plethora (mit Literatur bis 1912). Samml. zwangl. Abhandl. a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Bd. 4. H. 2. W. Weintraud, Polyglobulie und Milztumor. Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Bd. 55. R. Paltauf, Pathologie der rothen Blutkörperchen in Krehl und Marchand, Handb. d. allg. Pathol.
2) Arronet, cit. nach Hammarsten. Lehrb. d. phys. Chemie.
3) Hirschfeld, Med. Klinik 1906. Berl. klin. Wochenschr. 1907.
4) Abderhalden, Zeitschr. f. Biolog. Bd. 43.
5) Literatur bei Hürter, Die perniciöse Anämie. Beihefte z. Med. Klin. 1911. H. 12.
6) F. Erben, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40.
7) Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24.
8) Syllaba, Arch. gén. d. méd. 1904.
9) Faust und Tallquist, Archiv f. experim. Pathol. Bd. 57.
10) Schminke und Flury, Archiv f. experim. Pathol. Bd. 64.
11) F. Röhmann, Ueber die Cholesterase der Blutkörperchen. Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 42.
12) E. Biernacki, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24.
13) Seo Y., Archiv f. experim. Pathol. Bd. 61. Cit. nach Krehl u. Marchand.
14) A. Krokiewicz, Wiener klin. Wochenschr. 1912. Bd. 25. No. 7.
15) L. Wacker, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1912. H. 6.
16) W. H. Schultze, Verhandl. d. pathol. Gesellsch. 1912.
17) Becquerel und Rodier, Untersuchung über die Zusammensetzung des Blutes etc. Uebers. von Dr. Eilemann.
18) Höber, Physiologische Chemie der Zelle und der Gewebe.
19) Oulmont et Boidin, Presse méd. 1912. No. 20.
20) F. Umber und Th. Brugsch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906. Bd. 55.



XIX.

Aus der I. inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend (Prof. Dr. Umber).

Beiträge zur Chemie des Blutes in Krankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Lipoide.

IV. Mittheilung:

Diabetes und Lipämie.

Von

Dr. **H. Beumer** und Dr. **M. Bürger.**

Sicher weit häufiger als früher angenommen wurde[1]), findet sich in Fällen von schwerem Diabetes die als Lipämie bezeichnete Blutveränderung. Gewöhnlich ist sie allerdings nicht so hochgradig ausgeprägt, dass man sie direct beim Aderlass oder gar beim Augenspiegeln erkennt, sondern wird erst sichtbar, nachdem sich die Blutkörperchen durch Stehen oder Centrifugiren gesenkt haben und das Serum alsdann als völlig undurchsichtige weisse Rahmschicht darüber steht. Es giebt Seren mit sehr hohem Fettgehalt wie z. B. Seren bei Icterus mit bis zu 22 pM. ätherlöslichem Extract, die völlig klar und durchsichtig sind. Bei der Lipämie — nicht bei alimentärer Lipämie — wird die Trübung ebenso wie bei den chylösen Exsudaten durch eine Lipoid-Eiweissverbindung hervorgerufen und das Serum lässt sich durch ein einfaches Ausschütteln mit Aether allein nicht klären. Chemisch charakterisirt sich die diabetische Lipämie durch eine Vermehrung nicht nur des Fettes, sondern auch der Lipoide Cholesterin und Lecithin, sodass dieser Zustand nach Klemperer und H. Umber besser als Lipoidämie zu bezeichnen ist. Klemperer und H. Umber (1) fanden unter 9 Fällen von diabetischer Acidosis 8 Fälle mit Lipämie. Auch wir konnten bei 7 Fällen von schwerem Diabetes fünfmal Lipämie constatiren, während ein jugendlicher Diabetes und ein im Coma zu Grunde gegangener Diabetiker keine Lipämie zeigte (s. Tabelle). Diese Befunde sprechen jedenfalls für ein sehr häufiges Zusammengehen von Acidosis und Lipämie und es scheint auch wirklich ein gewisses Abhängigkeitsverhältniss der Lipämie von dem Grade der Acidosis zu bestehen. XIX und XIV stellen solche Fälle dar, bei denen

---

1) Wenn Hegler an seinem Eppendorfer Material unter 180 Diabetesfällen nur 2mal Lipämie findet (Münchener med. Wochenschr., 1913, No. 16), können wir uns das nur dadurch erklären, dass er bei seinen Fällen keine Trennung von Blutkörperchen und Serum vorgenommen hat, wodurch erst in leichteren Fällen die Lipämie zu Tage tritt.



1000 g Serum enthalten[1]):

	ätherlöslichen Extract	Lecithin	freies Cholesterin	Cholesterinester	Fettsäuren	Trocken-Substanz	Eiweiss	Fe
XIV. Leichter Altersdiabetes, 70jähr. Mann, Arteriosklerose	7,070	1,437	0,357	0,279	—	96,730	74,182	—
XV. Coma diabeticum, Acidosis, Lipämie, 17jähr. Mädch., i. Coma gestorb.	27,954	3,251	1,661	3,146	2,196	108,179	56,205	—
XIX. Schwerer Diabetes, Acidosis, 25jähr. Frau, keine Lipämie	9,739	4,514	0,728	2,338	1,522	83,246	62,534	—
XXIV. Schwerer Diabetes, Acidosis, Lipämie, 30jährige Frau[2])	33,376	5,571	1,441	4,450	1,452	117,094	68,851	—
XXX. Mittelschwerer Diabetes, keine Acidosis, Lipämie, 50jähr. Mann	18,337	3,460	0,919	3,204	1,182	—	—	—
1000 g Erythrocyten enthalten:								
XIV. Leichter Altersdiabetes, 70jähr. Mann, Arteriosklerose	5,264	1,939	0,950	—	0,157	361,164	325,941	—
XV. Coma diabeticum, Acidosis, Lipämie, 17jähr. Mädch., i. Coma gestorb.	6,164	2,669	0,788	Spuren	0,514	342,423	326,587	1,020
XIX. Schwerer Diabetes, Acidosis, 25jähr. Frau, keine Lipämie	4,400	2,488	0,640	Spuren	0,630	—	—	—
XXIV. Schwerer Diabetes, Acidosis, Lipämie, 30jährige Frau	5,229	3,529	0,954	—	—	375,769	352,034	1,325

mit einer erheblichen Acidosis eine ausgeprägte Lipämie bestand. Bei XIX war nach drei Hafer- und einem Gemüsetag die Linksdrehung von 0,3 auf 0,0 (von 15,8 auf 0,0 β-Oxybuttersäure) gesunken, zugleich die manifeste Lipämie verschwunden, das Serum vollkommen klar und die oben angeführten Zahlen zeigen nur einen wenig erhöhten Fettgehalt des Serums. Auffallend ist das Fortbestehen einer deutlichen Cholesterämie — die Cholesterinwerthe betragen das Dreifache der Norm — woraus

1) Bezüglich der Untersuchungstechnik cf. unsere frühere Mittheilung.

2) Mit Rücksicht auf die Rolle, die Wacker und Hueck (Zeitschr. f. phys. Chem., 1913, Bd. 71) den Nebennieren im Cholesterinhaushalt vindiciren, mögen hier die Cholesterinwerthe der Nebennieren dieses im Coma verstorbenen Falles angeführt werden:

Gewicht der Nebennieren feucht 13,3 g
trocken 4,096 g
freies Cholesterin 0,017 g
Cholesterin als Ester 0,113 g

Die Zahlen entsprechen ungefähr der Norm, eine pathologische Verminderung, wie sie Kawamura (Die Cholesterinesterverfettung. Fischer. Jena 1911) in seinen Diabetesfällen fand, liegt in diesem uncomplicirten Fall von Coma diabet. nicht vor.



hervorgeht, dass sich der Körper entweder des Cholesterins und seiner Ester nur langsam und schwer entledigen kann — über die Ausscheidung des Cholesterins ist ja noch nichts Sicheres bekannt — oder aber es bleibt gewissermaassen eine verkappte Lipämie bestehen, die beim Steigen der Acidosis leicht wieder zur manifesten Lipämie führen kann. Bei XXIV wurde das Blut während der Lipämie untersucht, nach einer diätetischen Einstellung war die Acidosis sehr gesunken und auch zugleich die Lipämie verschwunden.

Bei den engen Beziehungen zwischen Acidosis und Lipämie wurde häufig der Versuch gemacht, ihr Auftreten aus denselben Ursachen herzuleiten, die eine Acidosis herbeiführen, oder sie mit den durch die Acidosis gegebenen Verhältnissen im Stoffwechsel in Zusammenhang zu bringen. Zumal die Auffassung, in der Lipämie nur den Ausdruck eines rückläufigen Fetttransportes aus den Fettdepots zu den Verbrennungsstätten des Körpers zu sehen, nicht ausreichend und die reiche Vermehrung der Lipoidsubstanzen einen gleichzeitigen Zellzerfall zu fordern schien, lag es nahe, an einen unmittelbaren Zusammenhang mit der Acidosis zu denken. Denn dass der acidotische Organismus zwecks Erschliessung neuer Zuckerquellen auch sein eigenes Eiweiss zugleich mit dem Fett angreift, scheint nach den neueren Anschauungen über die Zuckersynthese im Körper aus Fett und Eiweiss doch ziemlich wahrscheinlich. Der erhöhte Eiweisszerfall braucht dabei nicht nothwendiger Weise in der N-Bilanz in Erscheinung zu treten [partieller Eiweissabbau F. Umber's (2), Falta (3)]. Das noch nicht geklärte Auftreten von Kreatin im Urin, das auch in unseren Fällen sich zeigte, kann im Sinne erhöhten Zellzerfalls gedeutet werden. Der hohe Gehalt des Serums an Cholesterinestern macht ein vorausgehendes Freiwerden von Fettsäuren wahrscheinlich, wie dies auch bei anderen regressiven Veränderungen gefunden wurde (Atheromatose der Aorta). Klemperer und H. Umber berechnen alles gefundene Cholesterin als Ester. Aus unseren Zahlen geht hervor, dass ein nicht unbeträchtlicher Antheil in Form freien Cholesterins vorhanden ist.

B. Fischer (4) fand, dass sich der Fettgehalt des lipämischen Blutes nach wochenlangem Stehen nicht änderte, dagegen nach Zusatz von normalen rothen Blutkörperchen eine erhebliche Verminderung erfuhr. Er glaubte daher die Ursache der Lipämie in einem erloschenen Fettspaltungsvermögen des Blutes gefunden zu haben. Wahrscheinlich gemacht wurden diese Befunde durch die Feststellung Konnstein's und Michaelis' (9), die ein lipolytisches Ferment der rothen Blutkörperchen gefunden zu haben glaubten, das also den Blutkörperchen bei der Acidosis fehlte. Klemperer und H. Umber konnten die Versuche Fischer's, Konnstein's und Michaelis' (5) nicht bestätigen und führen sie auf Mitwirkung von Bakterien zurück. Auch wir konnten durch eine Versuchsanordnung, bei der wir lipämisches Serum einerseits mit den dazugehörigen Blutkörperchen, andererseits mit den Blutkörperchen eines normalen Menschen 24 Stunden im Brutschrank digerirten, kein Schwinden des Fettgehalts constatiren. Ein Eingehen auf die Serolipase Hanriot's,



die auch zur Erklärung der Lipämie herangezogen wurde, erübrigt sich nach den Feststellungen Doyon's und Morel's (6).

Soweit wir orientirt sind, gingen die in der Literatur niedergelegten Fälle von diabetischer Lipämie stets mit einer Acidosis einher, sodass Schwarz dies Verhalten sogar so formulirt hat: keine diabetische Lipämie ohne Acidosis. Dass dies nur bedingt richtig ist, zeigt unser Fall XXX, der einen mittelschweren Diabetes ohne eine Spur von Acidosis darstellt. Hier war das Serum ganz milchweiss und ist, wie die Tabelle zeigt, auch in seiner chemischen Zusammensetzung nicht von den anderen diabetischen Lipämien zu unterscheiden. Der Verdacht, es könne sich um eine alimentäre Lipämie handeln, wurde durch zwei Blutentnahmen in nüchternem Zustand am Morgen ausgeschaltet. Da der Mann zuverlässig nur ein sehr mässiges Potatorium angiebt, ausserdem seit 14 Tagen alkoholfrei gelebt hat, wäre die Annahme, im Potatorium die Ursache sowohl für den Diabetes, als auch für die Lipämie zu erblicken, nur sehr gezwungen. Es muss daher gesagt werden, dass, wenn auch die meisten diabetischen Lipämien von einer Acidosis begleitet sind, es doch auch seltene Fälle giebt, bei denen eine einwandfreie Lipämie ohne Acidosis besteht. Die Erklärung für das Zustandekommen der diabetischen Lipämie wird hierdurch nicht erleichtert. Eine weitere Stütze dafür, dass die diabetische Lipämie nicht unter allen Umständen an das Auftreten von Acetonkörpern im Urin gebunden ist, bot uns die Beobachtung eines schwer diabetischen Mannes mit ausgesprochener Acidosis, Kreatinurie und schwerer Lipämie. Es gelang durch diätetische Maassnahmen (kohlehydratfreie Einstellung, 100 g Hediosit pro die an 7 aufeinanderfolgenden Tagen), den Patienten für die Dauer von 5 Tagen zucker- und acidosefrei zu machen. Trotzdem war bemerkenswerther Weise am Morgen des 5. Tages noch eine schwere Lipämie vorhanden. Es ist das zugleich ein Beweis dafür, dass trotz der Zucker- und Acidosefreiheit des Urins schwere diabetische Stoffwechselstörungen weiterbestehen bleiben können.

Auch das Verhalten der Blutkörperchen in einem so lipoidreichen Serum war uns von Interesse zu untersuchen. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass der Lipoidgehalt der Blutkörperchen ziemlich unbeeinflusst geblieben ist. Sicher besteht keine Verminderung des Lecithingehaltes der Blutkörperchen, wie sie von Erben beschrieben worden ist. Mit anderen Untersuchern finden wir eine Eindickung der rothen Blutkörperchen, wie aus den hohen Trockensubstanzwerthen hervorgeht, die umsomehr für eine Eindickung sprechen, als der Volumquotient und die Zahl der Blutkörperchen im Sinne einer Anämie herabgesetzt waren. Also nehmen auch die Blutkörperchen an der bei Diabetes stattfindenden Wasserverarmung der Gewebe theil.

Bei XIX und XXV wurden Spuren von Cholesterinestern in den Blutkörperchen gefunden.

Das Verhalten dieser Blutkörperchen zeigt aufs Neue die schon von Hoppe-Seyler (7) hervorgehobene Thatsache, in wie hohem Grade die Zusammensetzung der Blutkörperchen von dem des umgebenden Serums unabhängig ist. Dies trifft sowohl für den Fett-,



Eiweiss- und Wassergehalt zu. Ein vermehrter Lecithin- und Cholesteringehalt des Serums braucht durchaus nicht mit einem Schwund und einer Verarmung an diesen Substanzen in den Blutkörperchen einherzugehen.

Literatur.

1) S. Klemperer und H. Umber, Arch. f. klin. Med. 1908.
2) F. Umber, Therapie der Gegenwart. 1901.
3) Falta, Zeitschr. f. klin. Med.
4) B. Fischer, Virchow's Archiv. Bd. 172.
5) Konnstein und Michaelis, Ergebn. d. Phys. 3. Jahrg. I.
6) Doyons und Morel, Compt. rend. de la soc. biol. 1902.
7) Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters. 1866.

XX.

Aus der I. inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend (Prof. Dr. Umber).

Ein Beitrag zur Chemie des Knochenmarks.

(V. Mittheilung der „Beiträge zur Chemie des Blutes in Krankheiten".)

Von

Dr. **H. Beumer** und Dr. **M. Bürger.**

An die in unseren ersten Mittheilungen veröffentlichten Blutuntersuchungen schlossen wir in einigen Fällen Untersuchungen über das Knochenmark an, da es bei den Beziehungen zwischen Blut und Knochenmark nahelag, auch hier entsprechende Veränderungen in der Zusammensetzung anzunehmen. In der Literatur finden sich über diesen Gegenstand nur spärliche Angaben. Wenn wir von den Analysen Nerking's über das rothe und gelbe Knochenmark beim Ochsen absehen, deren Werthe zur vergleichenden Pathologie des menschlichen Knochenmarks nicht geeignet sind, fanden wir nur noch von Glikin, Boll und Peritz Untersuchungen vor, die sich hauptsächlich mit dem Lecithingehalt des Knochenmarks befassen. Glikin's Untersuchungen geben ein anschauliches Bild von den physiologischen Veränderungen, denen das Knochenmark in seinem Lecithingehalt vom Kindes- bis zum Greisenalter unterworfen ist. Im Kindesalter enthält das an der Blutbildung noch lebhaft betheiligte Knochenmark ein reiches Lecithindepot, das aber in den ersten Lebensjahren rasch verbraucht wird. Der ersten rapiden Abnahme folgt dann eine langsamere aber beständige bis zum Tode. Ueber die Hauptlebensepochen führen wir folgende Zahlen Glikin's an, bei denen die Lecithinwerthe in Procenten des Knochenmarkfettes wiedergegeben sind. Im Alter von

$13^1/_2$	Monaten	enthielt	das	Knochenmarkfett	29	pCt.	Lecithin,
2	Jahren	„	„	„	13	„	„
34	„	„	„	„	3,3	„	„
88	„	„	„	„	1,8	„	„

Als Durchschnittswerth für die mittleren Lebensjahre nimmt Glikin 2,4 pCt. Lecithin an.

Bei unseren eigenen Untersuchungen gewannen wir das Knochenmark aus den beiden Oberschenkelknochen, die eine Ausbeute von 15—20 g lieferten. Nach möglichst sorgfältiger Entfernung der beigemengten Knochenbälkchen wurde das frische Mark im Faust'schen Ventilationsapparat 24 Stunden, und im Vacuum weiter bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Die Trockensubstanz wurde einer 5tägigen kalten Extraction mit Aether und einer ebenso langen mit Alkohol unterworfen unter täglichem Wechsel der Extractionsmittel. Nach dieser Behandlung lieferte



eine Extraction mit kochendem Chloroform keinen[1]) Extract mehr. Das so erschöpfte Mark diente zur N-Bestimmung mittels der Kjeldahl-Methode. Die Verarbeitung der Extracte erfolgte in der gleichen Weise, wie sie in der früheren Mittheilung bei den Extracten des Blutes beschrieben wurde. Die Tabelle giebt die Resultate unserer Untersuchungen wieder.

100 g Knochenmark enthalten:

Krankheitsdiagnose	Gesunder Mann, durch Sturz tödtlich verunglückt 30jähr. Mann	XIII. Perniciöse Anämie, rothes Knochenmark 54jähr. Frau	XVI. Perniciöse Anämie, rothes Knochenmark 25jähr. Mädchen	XXVI. Pankreasatrophie 65jähr. Mann	XXI. Carc. oesophagi, starke Anämie, Knocheumark mit rothen Inseln 50jähr. Mann	XXXI. Acute Leukämie, schwere Anämie, rothes Mark 44jähr. Mann
Trockensubstanz.	81,286	28,119	21,626	37,855	42,822	52,606
Wasser	18,714	71,881	78,374	62,145	57,178	47,394
Eiweiss	7,133	14,284	14,944	3,860	4,541	8,258
Fett	65,187	7,966	0,997	30,893	34,803	34,967
Lecithin	2,152	0,427	0,719	0,242	0,963	0,612
Freies Cholesterin	0,108	0,024	0,171	0,102	0,207	0,185
Cholesterinester .	0,131	0	0,007	0,109	0,453	0,441
Fettsäuren	3,944	0,271	0,533	0,425	1,022	0,939
Fe	0,051	0,021	0,0612	0,019	0,060	0,033
Bemerkungen . .	—	—	2,005 P_2O_5	—	—	—
	—	—	1,120 CaO	—	—	—
			In Procent des Rohfetts:			
Lecithin	3,007	4,914	29,183	0,762	2,570	1,776
Freies Cholesterin	0,151	0,276	7,048	0,353	0,553	0,529
Cholesterinester .	0,183	0	0,272	0,346	1,209	1,261
Freie Fettsäuren .	5,514	2,497	21,929	1,338	2,728	2,685

Die bei unserem Normalfall gefundenen Werthe, die sehr gut mit den Glikin'schen Angaben sich decken, zeigen, dass das Röhrenmark des gesunden erwachsenen Menschen aus einem sehr fettreichen Gewebe besteht. Es zeichnet sich vor den anderen Fettgeweben des Körpers durch einen hohen Lecithingehalt aus. Der Cholesteringehalt ist nicht wesentlich von dem der anderen Gewebsfette verschieden. Es ist bekannt, dass die Umwandlung des gelben Röhrenmarks in rothes bei den meisten perniciösen Anämien und einigen anderen Blutkrankheiten vor sich geht und dieser Recurs auf eine verlassene Bildungsstätte der Erythrocyten eine reparatorische Anstrengung des Körpers bedeutet, um übermässige Verluste an Blutelementen wieder zu decken. Die den erhöhten Ansprüchen entsprechend gesteigerte Function findet ihren Ausdruck in der völlig veränderten Zusammensetzung, wie wir sie in den beiden untersuchten Fällen von perniciöser Anämie in gleicher Weise vorfinden. Das Fettmark ist verschwunden und ersetzt durch ein Gewebe, wie es der Zusammensetzung eines wasserreichen Protoplasmas zukommt, mit hohem Eiweiss- und Wassergehalt, stark herabgesetztem Fettgehalt, im Fall XVI unter 1 pCt. gegen 65 pCt. der Norm. Die Unterschiede

1) Im Fall XXXI wurden auf diese Weise aus 10,0 frischem Mark noch 3 mg einer in feinen weissen Nadeln krystallisirenden Substanz gewonnen, die nicht näher analysirt werden konnte.



zwischen XIII und XVI erklären sich wohl dadurch, dass es sich im ersteren um eine alte Frau mit hochgradiger allgemeiner Atrophie des ganzen Organismus handelt, während XVI ein jugendliches Individuum darstellt, bei dem die Regenerationsfähigkeit noch in höherem Grade erhalten war. Bei Vergleichen der Lecithinzahlen in Procent des Fettes finden wir im Fall XVI 29 pCt. Lecithin, die gleiche Zahl, die Glikin für sein 13monatiges Kind anführt. Es würde also auch für die chemischen Verhältnisse das Bild Ehrlich's vom Rückschlag in das Embryonale passen. Die hohen Zahlen von anorganischem P_2O_5 und CaO im Fall XVI zeigen an, dass das Knochenmark durch einige Knochenbälkchen verunreinigt war, die aber auf die procentische Zusammensetzung keinen wesentlichen Einfluss haben. Das rothe Knochenmark eines Falles von acuter Leukämie mit schweren hämorrhagischen Haut-, Darm- und Nierenblutungen zeigt gleichsinnige Veränderungen wie in den Fällen von perniciöser Anämie: Die Reduction der Trockensubstanz und des Fettgehalts einerseits, die Vermehrung des Eiweiss- und Wassergehalts andererseits charakterisiren die Umwandlung des Fettmarks in rothes Knochenmark. Irgendwelche nur der Leukämie eigenthümliche chemische Veränderungen des Marks lassen sich nicht erkennen.

Ganz anders als dieses rothe Knochenmark ist das rothe Knochenmark der Thiere zusammengesetzt. Nercking fand beim Ochsen für das rothe Knochenmark 3—8 pCt. Wasser, 92 pCt. Fett.

Zeigen diese beiden Fälle die hohe Regenerationsfähigkeit des Körpers, so sind die beiden übrigen XXI und XXVI charakteristisch dafür, in welchem Maasse das Knochenmark bei einer allgemeinen Degeneration des Körpers mit Antheil nimmt.

Fall XXVI gehört einem 65jährigen Mann mit totaler Atrophie des Pankreas mit den entsprechenden Begleiterscheinungen einer völlig darniederliegenden Eiweiss- und Fettresorption, infolge deren er trotz ausreichender Nahrung an einer regelrechten Inanition zu Grunde ging. Die Section ergab völligen Schwund des Fettgewebes. Das Knochenmark war von einer sulzigen gelatinösen Beschaffenheit und zeigte ein merkwürdig wässriges Fettgewebe, aus dem sich Wasser direct auspressen liess[1]). Die Analyse lehrt eine starke Verminderung aller wichtigen Bestandtheile des Eiweisses, Fettes und Lecithins, sodass an Stelle der geschwundenen Substanzen lediglich zur Anfüllung des leeren Raumes Wasser getreten ist. Bemerkenswerth ist, dass trotz der Verminderung des Fettes auf die Hälfte der Cholesteringehalt gegenüber dem normalen Knochenmark nicht vermindert ist. Das Cholesterin hat also den Fettschwund nicht mitgemacht. Die Angaben in Procent des Rohfettes zeigen dementsprechend einen erhöhten Cholesteringehalt, also gewissermassen eine Concentration, eine Anreicherung des Cholesterins.

Es scheint uns dieser Befund nicht unwichtig für die Frage, ob der erhöhte Cholesteringehalt der Fettgewebe bei Hungerzuständen und consumirenden Krankheiten bedingt ist durch erhöhten Zellzerfall oder

1) cf. Sedlmair (Zeitschr. f. Biol., 1899, 37, 25) fand das Gleiche für den Hungerzustand.



dadurch, dass das Fett eingeschmolzen wird und das Cholesterin zurückbleibt. Im vorliegenden Fall hat jedenfalls die Erklärung die grösste Wahrscheinlichkeit für sich, dass das Cholesterin einfach zurückgeblieben ist.

Das Knochenmark im Fall XXI einer schweren Carcinom-Anämie zeigt eine dem Fall XXVI sehr ähnliche Zusammensetzung. Auffallend ist der hohe Cholesteringehalt, wie ihn Wacker auch in den anderen Fettdepots für Carcinom und andere consumirenden Krankheiten als charakteristisch gefunden hat.

Wir sehen also, dass in Krankheiten das Knochenmark eine vollständige Veränderung in seiner Zusammensetzung im Sinne einer Regeneration und Degeneration erfahren kann.

Literatur.

Glikin, Ueber den Lecithingehalt des Knochenmark bei Thieren u. Menschen. Biochem. Zeitschr. **4.** — Nerking, Zur Kenntniss des Knochenmarks. Ebenda. **10.** — Wacker, Zeitschr. f. phys. Chem. 1912. H. 6. — Boll, Biochem. Zeitschr. Bd. 24.



XXI.

Die Oxydasereaction unter Blausäurewirkung.

(Erwiderung an H. Raubitschek, diese Zeitschr., Bd. 12, H. 3.)

Von

Dr. **Fr. Rabe,**

z. Z. Assistenten der medicinischen Klinik in Marburg.

Die Kritik der Klopfer'schen Arbeit über die W. H. Schultze'sche Oxydasereaction durch H. Raubitschek in Bd. 12, Heft 3 dieser Zeitschr. hat mich veranlasst, die Versuche Klopfer's nachzuprüfen, die seiner Zeit unter meiner Mitwirkung angestellt waren. Da ich mich von der Richtigkeit der Einwände Raubitschek's nicht habe überzeugen können, möchte ich ganz kurz die Protokolle einiger neuer Versuche mittheilen.

1. Meerschweinchen von 360 g bekommt 2 Tropfen einer ganz frisch zubereiteten 5proc. KCN-Lösung ins Maul geträufelt. Nach 2 Minuten Schwäche der Hinterbeine, nach 12 Minuten allgemeine Krämpfe und Tod.

Section und mikroskopische Untersuchung der unfixirten Organe 6 Stunden nach dem Tode nach der v. Gierke'schen Technik.

Befund: Die Nierenrinde ist schon makroskopisch deutlich gebläut, ebenso die Herzmusculatur, die mit Immersion sehr zahlreiche feine dunkelblaue Pünktchen in den Muskelfasern erkennen lässt.

2. Meerschweinchen von 370 g bekommt subcutan 1 ccm einer ganz frisch zubereiteten 1proc. KCN-Lösung. Nach wenigen Secunden allgemeine Krämpfe, Tod nach $1^1/_2$ Minuten.

Section und mikroskopische Untersuchung der Organe 6 Stunden nach dem Tode. Befund wie bei 1.

3. Meerschweinchen von 340 g bekommt rectal etwa 0,2 ccm einer frisch zubereiteten 5proc. KCN-Lösung, die theilweise wieder entleert wird. Tod unter Krämpfen nach 3 Minuten.

Section und Untersuchung der Organe $^1/_2$ Stunde nach dem Tode. Befund wie bei 1.

4. Meerschweinchen von 360 g bekommt intracardial 0,001 KCN in Ringer verdünnt. Tod unter Streckkrämpfen nach 10 Secunden.

Untersuchung der Organe $^1/_2$ Stunde nach dem Tode. Befund wie bei 1.

Meine Versuche haben eine Erklärung der gegensätzlichen Befunde Klopfer's und Raubitschek's nicht finden lassen. Bei jeder Art der Zuführung von Blausäure mit so rasch folgendem Tode, dass eine andere Todesursache auszuschalten war, blieb in der Herzmusculatur und in der Nierenrinde die Oxydasereaction völlig erhalten, und ich kam damit zu demselben Ergebniss wie Klopfer, dass die in vitro nachweisbare Lähmung der oxydirenden Zellfermente an den Organen des vergifteten Thieres mikroskopisch nicht darzustellen ist.

Wenn Raubitschek an unseren Versuchen den langsamen Verlauf der Vergiftung bei hohen Dosen monirt und zu dem Schluss kommt: „Für jeden Eingeweihten ist es also ohne Weiteres klar, dass Klopfer mit einem zersetzten oder anderweitig



verunreinigten Cyankalipräparat gearbeitet haben muss, und es ist nicht sichergestellt, ob er seine Versuchsthiere überhaupt mit KCN getödtet hat, so ist darauf zu erwidern:

1. Ist nicht recht erklärlich, was ausser der Blausäure in einer KCN-Lösung ein Thier unter heftigen Krämpfen in einer Stunde tödten kann. Auch in einer älteren Lösung, die durch Zersetzung der Blausäure schwächer wirkt, können keine rasch tödtenden Gifte entstehen. Die Kaliwirkung kommt bei der Kleinheit der Dosen und der Kürze der Zeit nicht in Betracht.

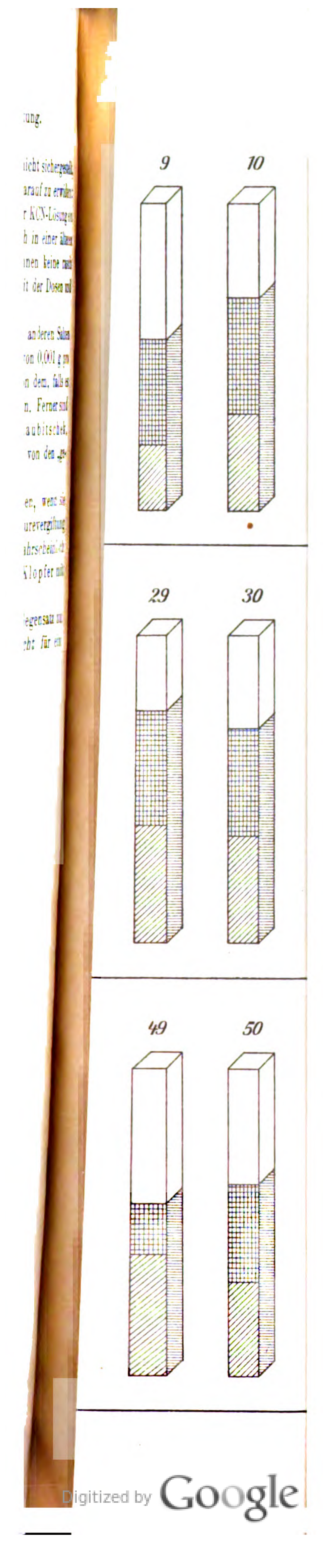
2. Es ist bekannt, dass das käufliche KCN immer reichlich mit anderen Salzen verunreinigt ist. Die von Raubitschek angegebene tödtliche Dosis von 0,001 g pro Kilogramm Thier bezieht sich auf reine Blausäure und ist für KCN, von dem, falls es rein ist, 2,5 Theile 1 Theil Blausäure entsprechen, bedeutend zu erhöhen. Ferner sind die verschiedenen Thierarten gegen Blausäure verschieden empfindlich. Raubitschek, der Klopfer's Protokolle „dürftig“ findet, spricht in seiner Arbeit nur von den „gebräuchlichen Versuchsthieren“, die er benutzt hat.

3. Es ist anzunehmen, dass eine Beeinträchtigung der Zelloxydasen, wenn sie überhaupt gelingt, am ehesten bei einer langsam verlaufenden Blausäurevergiftung auftritt, da bei sehr rascher Vergiftung die sofortige centrale Lähmung wahrscheinlich der Lähmung der Oxydasen zuvorkommt. Aus diesem Grunde arbeitete Klopfer mit einem schwach wirksamen Präparat.

Auf Grund meiner Versuche kann ich also, wie Klopfer und im Gegensatz zu Raubitschek, das Ausbleiben der Schultze'schen Oxydasereaction nicht für ein Zeichen der Blausäurevergiftung ansehen.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.




9
10
29
30
49
50

Tafel III.



Fig. 2b

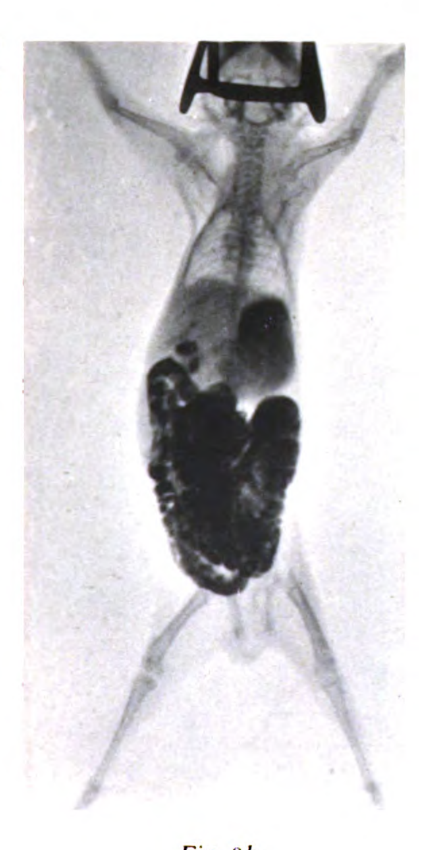
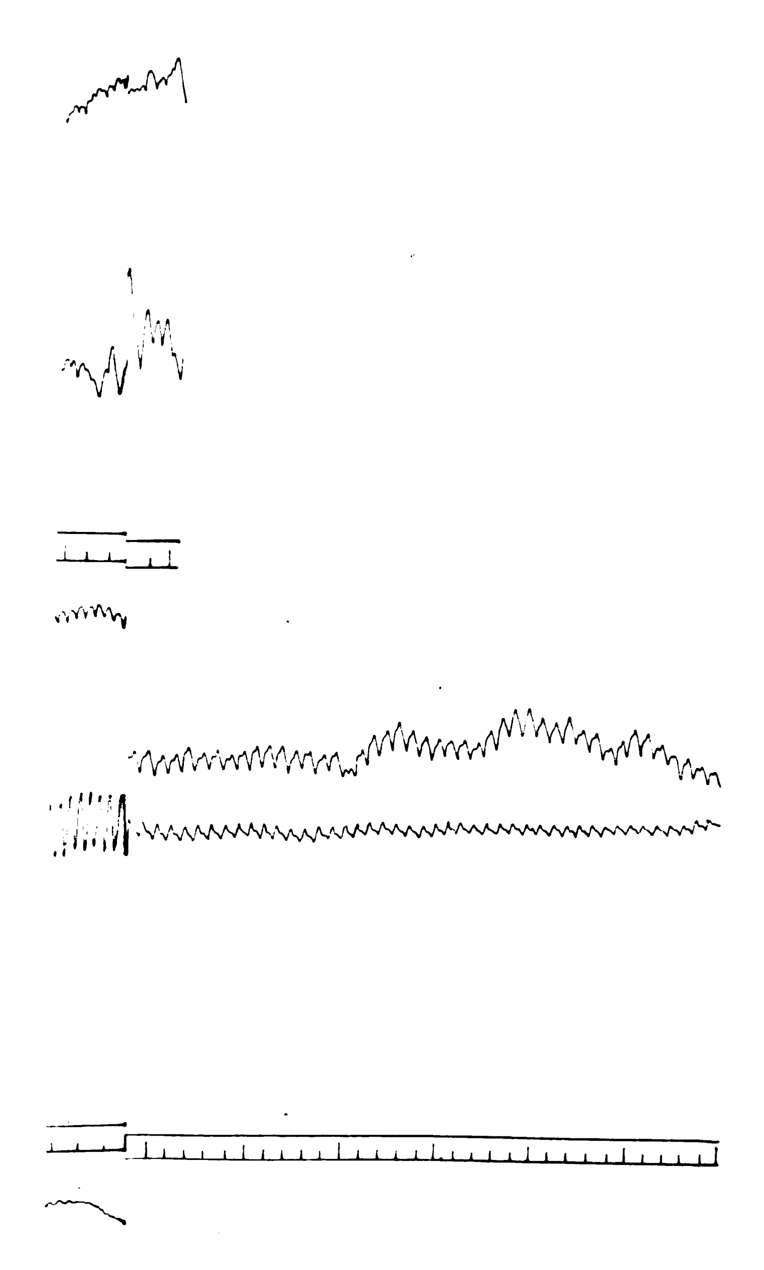
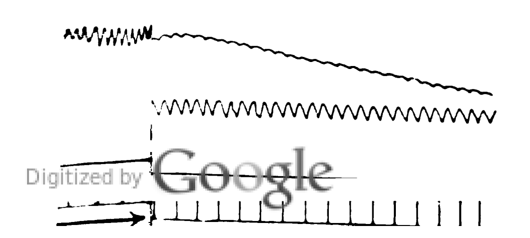


Fig. 3b

Lichtdruck von W. Neumann & Co., Berlin S 42.



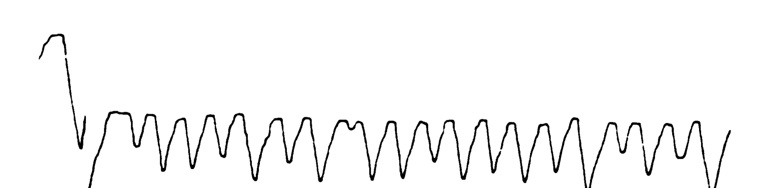


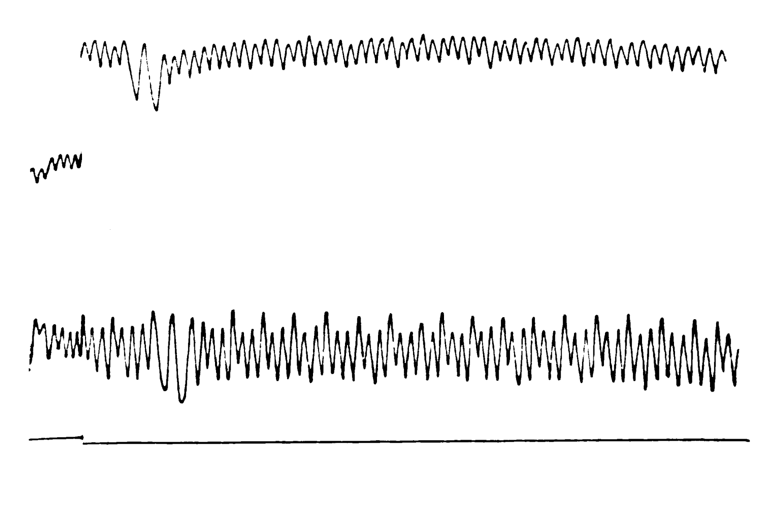


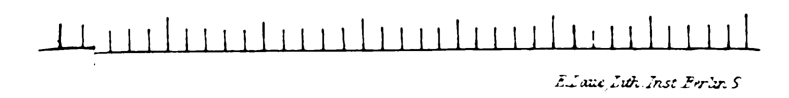



× 5.



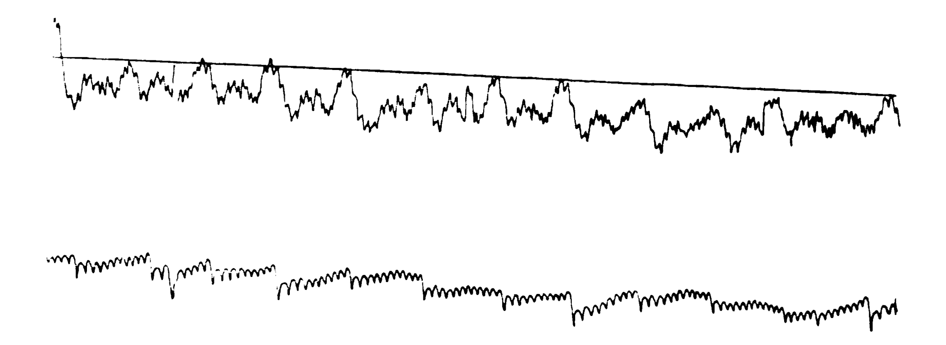


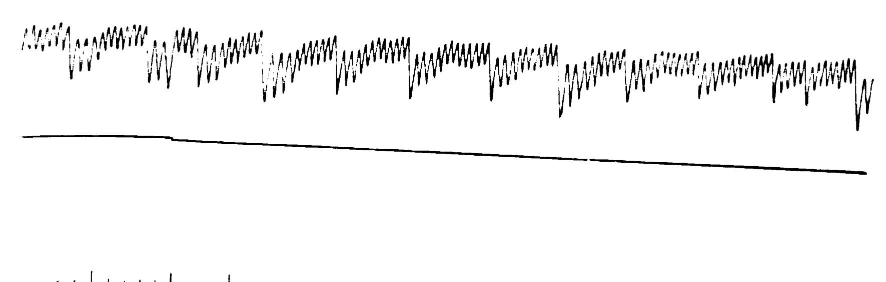


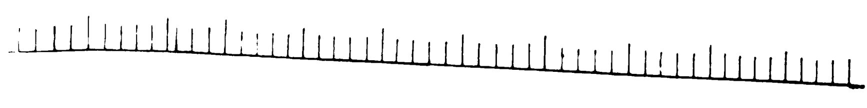


E. Laue, Lith. Inst. Berlin. S



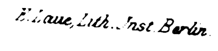






E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

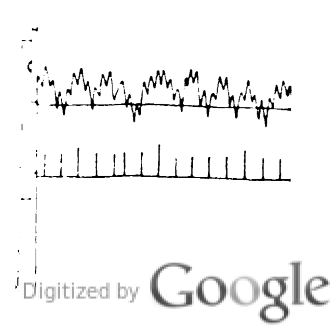




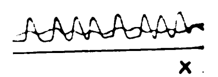
Am Ende des Versuches.

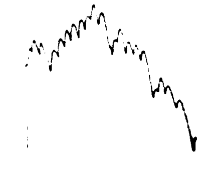
E. Laue, Lith. Inst. Berlin S.

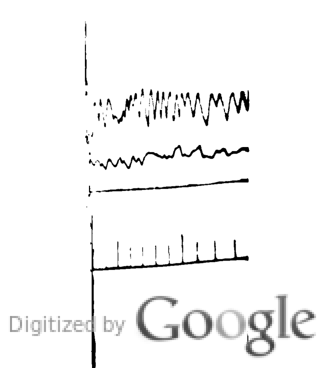


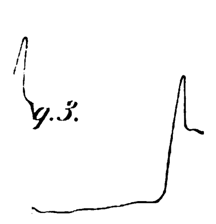












Continuirliche

:in

:in

. 5 (Fall II). W

von etwa 40

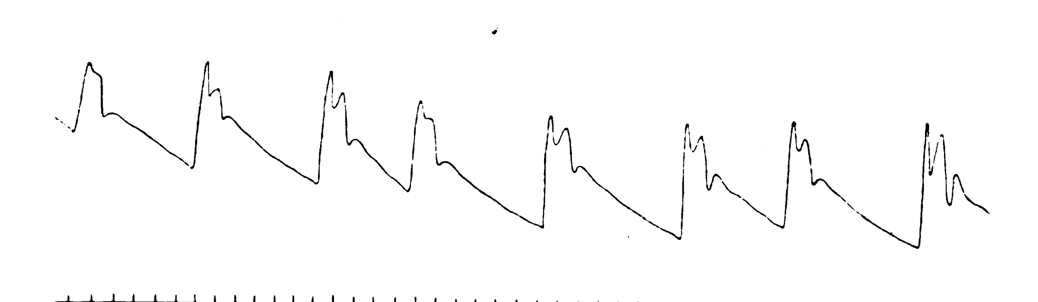
ammerthätigkeit

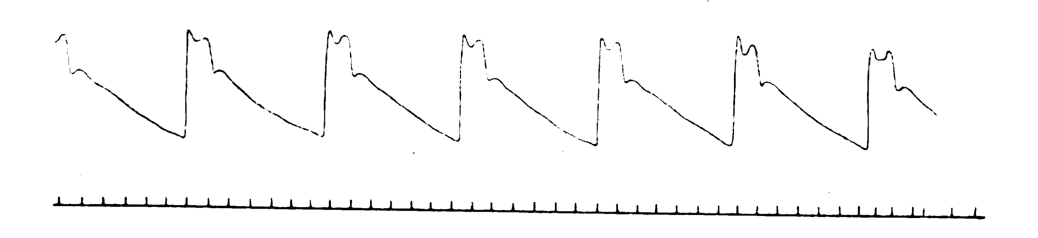
frequente Erhe



Taf. XII.

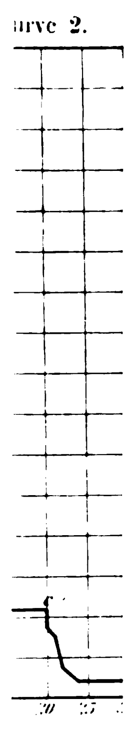






E. Laue, Lith. Inst. Berlin.





atronlauge
s Salvarsa

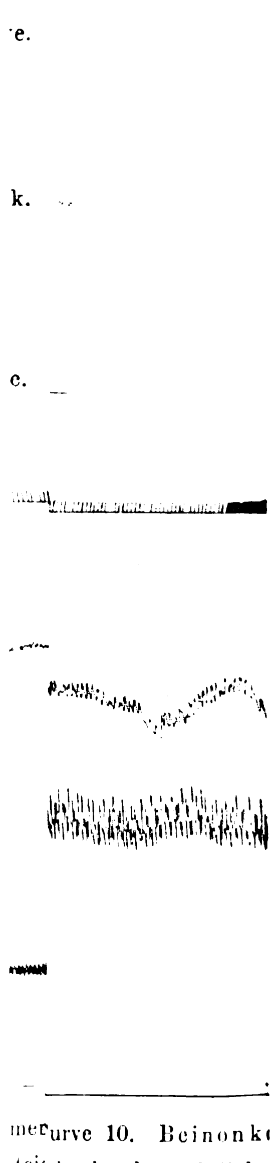
a = 0,9 p
b = 0,9 p
Alka
c = 0,03

t.

e.

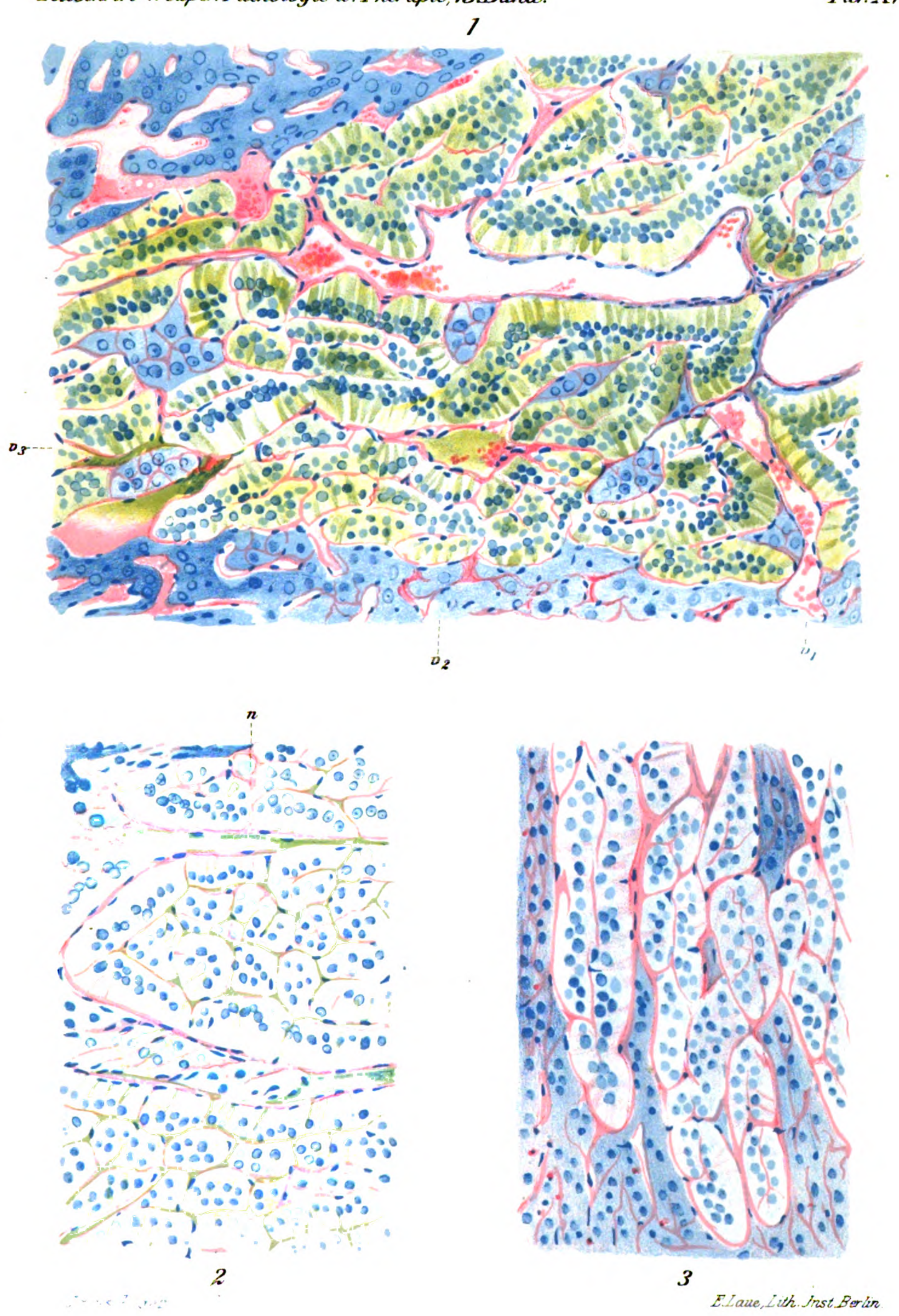
k.

c.



mer Curve 10. Beinonk
stei Injection beträchtliche





E. Laue, Lith. Inst. Berlin.



E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

XXII.

Aus der med. Poliklinik zu Rostock (Geh.-Rath Martins).

Ueber Urobilin und seinen Nachweis mit Hülfe der Chloroformextraction des mit Kupfersulfat versetzten Harnes.

Von

Dr. **Theodor Hausmann.**

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Im Jahre 1868 entdeckte Jaffé (1) in Königsberg zuerst im Harne Fieberkranker, dann auch bei Leuten, die von Jaffé als gesund angesehen wurden, einen Farbstoff mit charakteristischen Absorptionsstreifen zwischen Grün und Blau. Diesen Farbstoff konnte Jaffé auch in der Galle nachweisen und nannte ihn deshalb Urobilin. Jaffé konnte auch feststellen, dass im frisch gelassenen Harne ein farbloses Chromogen enthalten sei, welches erst beim Stehen des Urins in das Urobilin übergehe. Jaffé sprach die Vermuthung aus, dass das Urobilin resp. sein Chromogen sich in der Leber bilde. Jaffé fand dann auch, dass das Urobilin mit alkoholischer ammoniakalischer Chlorzinklösung eine grüne Fluorescenz giebt. Als dann Vanlair und Masius (2) einen Stoff im Koth, das Stercobilin, fanden, der auch mit Chlorzink die Fluorescenzreaction gab, und in seinen zwischen Grün und Blau gelegenen Absorptionsstreifen nur unwesentlich sich vom Urobilin unterschied, und als Maly (3) einen sehr ähnlichen Körper durch Reduction aus Bilirubin darstellte — das Hydrobilirubin —, schien die Annahme berechtigt, dass das Urobilin resp. Stercobilin sich aus dem Bilirubin im Darm bilde. Zwar hatten Garrod und Hopkins (4) gefunden, dass Hydrobilirubin und Urobilin nicht vollständig identisch seien, da Hydrobilirubin 9 pCt. N und Urobilin 4 pCt. N enthalte, doch wurde dadurch die Annahme von der Urobilinbildung aus dem Bilirubin nicht aus der Welt geschafft, zumal von ihnen die vollständige Identität des Stercobilins und Urobilins hinsichtlich des N-Gehaltes nachgewiesen wurde.

Vierordt (5) hat dann auf spectrophotometrischem Wege gefunden, dass der normale Harn kein Urobilin enthält und F. Müller (6), Hoppe-Seyler (7) u. A. stellten auf dem Wege der Fällung fest, dass der normale Harn nur Spuren enthält — nach Müller 20 mg pro die, nach Hoppe-Seyler ca. 80 mg —, die durch die klinische Reaction nicht nachweisbar sind.

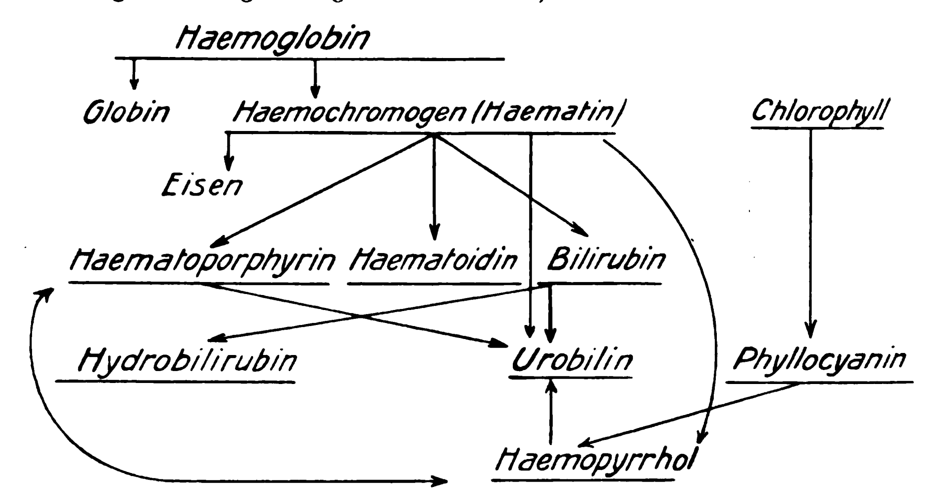
So wurde es klar, dass das Auftreten grösserer klinisch nachweisbarer Urobilinmengen eine pathologische Erscheinung wäre.

Gleichzeitig rückte die Lehre in den Vordergrund, dass das pathologische Auftreten von Urobilin im Harn mit einer krankhaft veränderten Leberthätigkeit zusammenhängen müsse. So constatirte Fudakowski (8),



dass das Urobilin bei Leberkrankheiten und Icterus gleichzeitig mit dem Bilirubin im Harne auftrete und C. Gerhard (9) entdeckte den Urobilinicterus, d. h. einen Icterus, bei dem im Harn kein Bilirubin, wohl aber Urobilin auftritt und zwar bei Leberkrankheiten, die sonst mit Bilirubinicterus verlaufen. Wenn auch später festgestellt wurde, dass bei dem Urobilinicterus im Blute echtes Bilirubin kreist, so wurde dadurch die Annahme eines engen Zusammenhanges zwischen Urobilinurie und Lebererkrankungen nicht nur nicht geschwächt, sondern viel eher gestützt.

Die Frage der Urobilinentstehung kam in eine neue Phase, als Dick (10) bei Extrauteringravidität, und Bergmann (11) bei Hirnblutungen überhaupt Urobilin im Harn nachweisen konnten. Es entstand die Lehre, dass Urobilin sich auch im Körper direct aus dem Blutfarbstoff bilden könnte. Eine Stütze für diese Lehre schien der schon von Virchow erhobene Befund zu sein, dass das Hämoglobin in Blutextravasaten allmählich sich in Hämatoidin umwandelt, welches dieselbe Farbenreaction mit dem Gmelin'schen Reagens giebt, wie Bilirubin. Zum besseren Verständniss der zwischen Urobilin und Bilirubin einerseits und dem Blutfarbstoff andererseits bestehenden Beziehungen dient beifolgendes, von mir zusammengestelltes genealogisches Schema[1]).



Wir ersehen, dass ein genetischer Zusammenhang besteht zwischen dem Urobilin und dem Hämoglobin, derart, dass aus dem letzteren unter Eiweissabspaltung (Globin) das Hämochromogen (reducirtes Hämatin) entsteht, aus dem Hämochromogen unter Eisenaustritt die drei nach Nencki und Sieber isomeren Körper Hämatoporphyrin, Hämatoidin und Bilirubin. Urobilin entsteht nach Nencki und Sieber leicht aus Hämatoporphyrin durch Reduction in vitro, aus dem Bilirubin entsteht es durch Reduction im Darm. Weiter kann nach Nencki und Sieber das Urobilin direct aus dem Hämochromogen resp. Hämatin durch stärkere Reduction in vitro entstehen, welcher Befund allerdings von Piloty (12) und H. Fischer (13) bestritten wird. (Das dem Urobilin sehr ähnliche Hydrobilirubin entsteht in vitro durch Reduction aus Bilirubin [Maly].)

1) Die Literatur über diese Frage ist einzusehen in den Lehr- und Handbüchern der physiologischen Chemie.



Durch starke Reduction entsteht nach Nencki, Marschlewski und Zaleski aus dem Hämochromogen das Hämopyrrhol, welches ein Methylpropylpyrrhol ist.

```
    H   H            H
  ╱C = C           ╱C = C — CH3
NH      |        NH     |
  ╲C = C           ╲C = C — CH2 CH2 CH3
    H   H            H
 Pyrrhol        Methylpropylpyrrhol
```

Nun ist das Hämopyrrhol auch ein Methylpropylpyrrholderivat des Chlorophylls, sofern aus dem letzteren durch Reduction Phyllocyanin entsteht und aus diesem durch Reduction Hämopyrrhol. Durch Oxydation des Hämopyrrhols aber haben Nencki und Sieber einen urobilinartigen Körper darstellen können, welcher aber nach den Untersuchungen von H. Fischer durch seine Löslichkeitsverhältnisse sich etwas vom Urobilin des Harns unterscheidet. Entscheidend für diese Frage ist aber das Experiment von Nencki und Zaleski, welche nach intravenöser Injektion von Hämopyrrhol bei Kaninchen Urobilin im Harn haben auftreten sehen. Nach Neubauer's (14) Untersuchungen geben alle Hämopyrrholkörper die Ehrlich'sche Aldehydreaction, sowohl die vom Blutfarbstoff, als auch die vom Chlorophyll sich herleitenden. Jedenfalls steht das Urobilin in engerer chemischer Beziehung zum Chlorophyll.

Uns ist aber hauptsächlich die Thatsache von Wichtigkeit, dass das Urobilin ein Derivat des Hämoglobins ist.

So muss denn theoretisch die Möglichkeit zugegeben werden, dass im Körper aus dem Blutfarbstoff Urobilin durch reducirende Processe entstehen kann, zumal Ehrlich nachgewiesen hat, wie stark das Sauerstoffbedürfniss, d. h. die Reductionskraft des Gewebes, besonders des Bindegewebes und Fettgewebes sei. Doch ist ein solcher Entstehungsmodus des Urobilins weder klinisch noch experimentell nachgewiesen worden.

Dagegen sprechen gewichtige Thatsachen für die Gesetzmässigkeit eines anderen Entstehungsmodus.

Friedrich Müller, D. Gerhard (15), Beck (16), Riva (17) u. A. machten die Beobachtung, dass — während sonst die Bilirubinurie immer mit Urobilinurie vergesellschaftet ist, insbesondere auch die Bilirubinurie bei Choledochussteinen, wo sogar vor dem Auftreten der Bilirubinurie immer einige Zeit eine reine Urobilinurie zu beobachten ist und auch nach dem Schwinden der Bilirubinurie eine Urobilinurie kürzere oder längere Zeit fortbesteht — in Fällen von absolutem Choledochusverschluss die Urobilinurie fehlt. Müller hat in solchen Fällen den Kranken Galle innerlich verabreicht und dann Urobilin im Harn auftreten sehen. Er hat dann, ebenso wie auch D. Gerhard, experimentell beim Thiere absoluten Choledochusverschluss erzeugt, und dann nach Einführung von Galle per os die Urobilinurie wieder auftreten sehen. Müller zog daraus den zwingenden Schluss, dass der Darm die Bildungsstätte des Urobilins wäre, wo letzteres aus dem Bilirubin durch reducirende Darmbakterien resp. nascirenden Wasserstoff entstände. Gelangt kein Bilirubin in den Darm, so kann auch kein Urobilin gebildet werden. Diese Auffassung wurde durch die Thatsache gestützt, dass nach F. Müller bei Neugeborenen Urobilin im

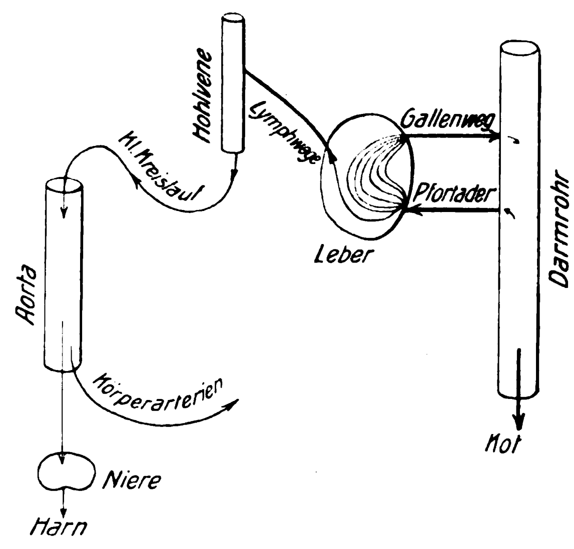
25*



Harn und nach Riva bei Neugeborenen das Stercobilin im Koth fehlt. Spätere Untersucher haben diese Lehren voll und ganz bestätigt, so Hildebrandt (18). Hildebrandt zog zur Stütze dieser Lehre auch die Thatsache heran, dass die Urobilinurie nach starken Abführmitteln und bei starken Durchfällen in Folge schneller Passage des Bilirubins durch den Darm schwindet. Huber (19) hat dann an Thieren experimentirt und ganz im Sinne dieser Lehre gefunden, dass bei absolutem Choledochusverschluss die geschwundene Urobilinurie wieder auftritt nach Anlegung einer Gallendünndarmfistel. Kürzlich hat auch Fromhold (20) an einer Reihe von klinischen Fällen bestätigen können, dass bei absolutem Choledochusverschluss eine Cholecystenterostomie oder Gallefütterung Urobilin im Stuhl und im Harn wieder auftreten lässt, während aber in analogen Fällen nach interner Darreichung von Urobilin resp. Hydrobilirubin wohl Urobilin im Stuhl nachgewiesen werden konnte, im Harn aber nicht, während nach Darreichung des Chromogens Urobilin auch im Harn auftrat.

Somit steht heute fest, dass die Bildungsstätte des Urobilins in den Darm zu verlegen ist, von wo es theilweise mit dem Koth ausgeschieden wird, theilweise aber von der Pfortader aufgenommen wird.

Das Schicksal des mit der Pfortader aufgenommenen Urobilins ist nun ein verschiedenes, je nachdem die Leber normal functionirt oder nicht. Normaliter wird der grösste Theil des mit dem Pfortaderblut in die Leber gelangten Urobilins von den Leberzellen aufgenommen und theilweise an die Gallengänge abgegeben, theilweise zerstört, resp. in Bilirubin zurückgewandelt. Ein kleiner Theil bloss gelangt durch die Abführkanäle der Leber in den Kreislauf und daher sind im normalen Harn nur Spuren von Urobilin vorhanden, die dem klinischen Nachweis entgehen.



Schema des Urobilinkreislaufs.

Etwas anders würde sich das Schicksal des Urobilins in der Leber nach den Untersuchungen von Brugsch und Retzlaff (21) darstellen, sofern hiernach das Urobilin fast quantitativ in der Leber zu Bilirubin verwandelt wird und nur Spuren in den Blutkreislauf gelangen, in die Galle jedoch

kein Urobilin übertritt. Die Autoren fanden nämlich in der vollständig frischen Galle kein Urobilin.

Unter pathologischen Verhältnissen gestaltet sich nun der Urobilinkreislauf folgendermaassen: Findet eine Gallenstauung statt in Folge Verengerung des Choledochus (Stein, Adhäsionen, Tumor) ohne vollständigen Verschluss, so gelangt noch genügend Galle in den Darm, um als Quelle für die Urobilinbildung zu dienen. Ein Theil dieses Urobilins wird durch die Pfortader der Leber zugeführt, aber die in Folge der Stauung geschädigten Leberzellen nehmen das Pigment nicht auf, resp. sie verwandeln es nicht in Bilirubin, sondern lassen es in die Lymphwege passiren, und so gelangt das Urobilin in den Kreislauf und in den Harn. Hauptsächlich aber dehnen sich die intracinösen Gallengänge, welche nach Eppinger's (22) und Abramow's (23) Untersuchungen bei Gallenstauung sich stark ausdehnen und bersten, worauf das Urobilin ebenso wie auch das Bilirubin in die Lymphbahnen sich ergiessen. Letzterer Vorgang kommt auch in Betracht in den Fällen, wo durch einen Tumor im Lebergewebe eine locale Gallenstauung zu Stande kommt, oder wenn bei Lebercirrhose intrahepatische Gallenwege durch Bindegewebsschrumpfung stenosiren. Beim absoluten Choledochusverschluss dagegen gelangt kein Bilirubin in den Darm, es fehlt im Darme die Quelle der Urobilinbildung, durch die Gallenstauung erweitern sich aber die Gallencapillaren und bersten. Es kommt zum Icterus ohne Urobilinurie.

Bei Leberkrankheiten wiederum handelt es sich einmal um die Folge von Gallengangscompression durch Bindegewebsschrumpfung und weiter um Insufficienz des Leberparenchyms. Im letzteren Falle handelt es sich um die Unfähigkeit der erkrankten Leberzellen, das ihr von der Pfortader aus dem Darm zugeführte Urobilin aufzunehmen, den Gallenwegen weiterzugeben, resp. es zu Bilirubin zu verarbeiten. Das Urobilin gelangt dann direct in die Lymphbahnen. Oft ist dann die Urobilinurie mit Bilirubinurie begleitet, wenn die Insufficienz der Leberzellen oder die Stauung einen hohen Grad erreicht hat. Immer beginnt es mit der Urobilinurie, um erst später mit Bilirubinurie sich zu vergesellschaften, da nach Hildebrandt's teleologischer Auffassung das für die Niere schädlichere Bilirubin von den Leberzellen zuerst in Angriff genommen wird.

Schliesslich muss auch des in das Körpergewebe extravasirten Blutes oder des in den Blutgefässen zerstörten Hämoglobins (Hämoglobinämie) als Ursprung der Urobilinurie gedacht werden. Bekanntlich hat Stadelmann nachgewiesen, dass beim Thier subcutan eingespritztes Hämoglobin in der Leber zu Bilirubin umgewandelt wird. Stadelmann und andere Autoren (Affanassiew) haben das Gleiche beobachtet bei Vergiftungen mit blutkörperchenzerstörenden Substanzen (Toluidendiamin, Arsenwasserstoff), und neuerdings haben auch Brugsch und Joshimoto (24) festgestellt, dass Hämatin nach subcutaner Injection quantitativ in Bilirubin übergeht. Es entsteht dadurch eine Pleiocholie resp. Pleiochromie (Stadelmann) und als Folge derselben eine erhöhte Urobilinbildung im Darm. Schon dadurch kann erhöhte Aufnahme von Urobilin in die Pfortader, die Leber und den Kreislauf erfolgen und erhöhte Urobilinausscheidung im Harn. Doch das weit wesentlichere Moment beruht nach Hildebrandt auf



einer relativen Insufficienz der Leberzellen. Durch die erhöhte Inanspruchnahme der Leberzellen für die Zerstörung der Blutelemente und Umwandlung in Bilirubin (nach Ponfick kann die Leber bis zu $^1/_{60}$ der Gesammtmenge des im Körper circulirenden Hämoglobins in Bilirubin umwandeln) werden dieselben relativ insufficient für andere Aufgaben, so kommt es dann, dass zunächst das Urobilin als die für die Nieren unschädlichste Substanz von den Leberzellen sozusagen ignorirt wird und direct in die Lymphbahnen gelangt. Bei excessiver Inanspruchnahme der Leberzellen durch sehr grosse zu verarbeitende Hämoglobinmengen werden die Zellen insufficient für die Ausscheidung des Bilirubins in die Gallenwege, dasselbe wird dann von den Lymphbahnen aufgenommen, wozu auch der erhöhte Druck in den Gallencapillaren beiträgt, wenn, wie bei einigen Vergiftungen (Phosphor, Toluidendiamin) eine Thrombenbildung in den Gallencapillaren (Eppinger) stattfindet. Jedenfalls ist heute die seiner Zeit von Liebermeister, Minkowski, Pick vertretene Lehre von der activen Rolle der Leberzellen beim Entstehen des Icterus aufgegeben, nach welcher die Leberzellen anstatt die Gallenbestandtheile in die Gallencapillaren, dieselben activ in die abführenden Blutgefässe secerniren.

Wie auch die Vertheilung des Urobilins in der Leber unter normalen oder pathologischen Verhältnissen sein möge, immer, nach der heute herrschenden Darstellung, ist zur Entstehung des Urobilins der Darm nöthig. Doch einzelne Autoren, wie Fischler (25), halten ausserdem noch eine Urobilinbildung in der Leber für möglich[1]). Fischler hat bei absolutem experimentellem Choledochusverschluss mit Gallenfistel nach Phosphorvergiftung auch dann Urobilin in der Galle auftreten sehen, wenn die Thiere am Auflecken der aus der Gallenblasenfistel heraustretenden Galle verhindert wurden, wogegen eine solche Erscheinung durch die einfache Thatsache erklärt werden könnte, dass auch in den Gallenwegen aus Bilirubin Urobilin entstehen kann, wenn die Gallenwege durch Bakterien inficirt sind (D. Gerhardt, Hildebrandt). Gewöhnlich spielt sich dieser bakterielle Reductionsprocess im Darm ab, gelegentlich aber kann er eben auch in den inficirten Gallenwegen Platz haben. Verständlich werden diese Verhältnisse bei Berücksichtigung der Thatsache (Huber), dass in Bouillonculturen von Bacillen das Bilirubin in Urobilin umgewandelt wird.

Von anderer Seite [Herscher (27)] ist auch behauptet worden, dass Urobilin in den Nieren entstehen könne, da in einer Mischung von Nierenbrei und Bilirubin in vitro Urobilin entstand. Huber weist wohl mit Recht darauf hin, dass auch in diesem Versuch Bakterienwirkung in Betracht kommt.

Wenn ich in dem Vorhergehenden von Urobilin geredet habe, so meine ich, sofern es den im Körper circulirenden Farbstoff betrifft, die

1) Neuerdings haben die Untersuchungen von Fromhold und Nersessoff (26) festgestellt, dass bei Choledochusverschluss die Fütterung mit einer Galle, der durch Aether gewisse ätherlösliche Substanzen, zu denen auch das Urobilinogen gehört, entzogen werden, ebensowenig zur Urobilinurie führt, wie die Fütterung mit reinem Bilirubin. Sollte sich das bestätigen, so würde das eine Modification der heutigen Urobilinlehre involviren.



Vorstufe des Urobilins, welches von Jaffé als Chromogen aufgefasst wurde, aus dem sich erst durch Lufteinwirkung das Urobilin bilde. Diese Vorstufe ist aber eigentlich nach den Begriffen der Farbstoffchemie kein Chromogen, d. h. der farblose Stoff, der erst durch Verbindung mit Basen oder Säuren zum Farbstoff wird, sondern ein Leukofarbstoff, d. h. ein durch Reduction entfärbter Farbstoff. Saillet nannte diesen Leukofarbstoff Urobilinogen, von anderer Seite wird die Benennung Leukurobilin gebraucht.

Das Urobilinogen ist farblos und hat beim Spectroskopiren keinen Absorptionsstreifen. Nachdem Ehrlich (28) gefunden hat, dass gewisse Harne nach Zusatz einer salzsauren Lösung von Dimethylamidobenzaldehyd eine rothe Farbe annehmen, hat Neubauer nachgewiesen, dass diese Reaction allen Hämopyrrholkörpern zukommt, und im Harne durch die Gegenwart des Urobilinogens bedingt wird.

Der mit dem Ehrlich'schen Reagens behandelte urobilinogenhaltige Harn zeigt beim Spectroskopiren neben dem Urobilinstreifen zwischen Roth und Grün noch einen Streifen zwischen Grün und Gelb.

Somit könnte, besonders im frisch gelassenen Harn, der Urobilinogennachweis genügen. Doch da beim Stehen des Harnes ein grosser Theil des Urobilinogens in Urobilin übergeht (letzteres wird nach Charnas (29) allerdings bei alkalischer Gährung des Harnes zum Theil wieder in Urobilinogen zurückgewandelt), so ist für klinische Zwecke der Urobilinnachweis wohl vorzuziehen.

Bekanntlich hat Jaffé eine für Urobilin charakteristische Reaction angegeben, die er ganz zufällig gefunden hat, als er an einem Harn die Kreatininbestimmung nach Neubauer machte, bei welcher der Harn mit Chlorzink behandelt wird. Er beobachtete hiernach eine auffallende grüne Fluorescenz des Harnes und konnte an dem vorhandenen Absorptionsstreifen zwischen Grün und Blau erkennen, dass die Fluorescenz von Urobilin herrührt. Jaffé empfahl darauf zum Urobilinnachweis eine alkalische, stark ammoniakalische Chlorzinklösung. Ueber drei Jahrzehnte ist diese Jaffé'sche Urobilinprobe allgemein üblich gewesen, bis sie von der von O. Schlesinger (30) empfohlenen alkoholischen Zinkacetatlösung verdrängt wurde, deren Vorzug darin besteht, dass einmal die Probe empfindlicher ist und zweitens keines Ammoniakzusatzes bedarf. Schlesinger empfahl den Harn zu gleichen Theilen mit einer 10proc. Lösung von Zincum aceticum in absolutem Alkohol zu versetzen und zu filtriren, worauf bei Urobilingegenwart eine Fluorescenzbemerkbar wird.

Hildebrandt verbesserte diese Probe insofern, als er nicht die klare Lösung des mit 10proc. Zinkacetat versetzten Alkohols benutzte (in dieser Proportion löst sich das Zinkacetat nur theilweise in Alkohol), sondern die durchgeschüttelte 10proc. Suspension, wodurch die Zinkwirkung eine stärkere wird.

Bei stark saurem Harn fällt die Probe oft undeutlich aus und dann ist es zweckmässig, 1—2 Tropfen Ammoniak zu der Mischung zuzusetzen, doch wird die Probe meiner Erfahrung nach undeutlicher durch einen Ueberschuss von Ammoniak, oder durch den Ammoniakzusatz bei neutralem oder alkalischem Harn. Hildebrandt empfiehlt, die Mischung 24 Stunden stehen zu lassen, da in dieser Zeit das Urobilinogen in

Urobilin übergeht, und oft dann erst eine Anfangs undeutliche oder schwache Probe deutlich und stark wird.

Die Zinkacetatprobe hat sich heute allgemein eingeführt, doch ist es aus praktischen Gründen nicht immer angängig, 24 Stunden lang auf den Ausfall der Reaction zu warten. Bei deutlicher Fluorescenz ist dieselbe sofort und leicht zu erkennen, doch bei schwach ausgeprägter Fluorescenz wird dieselbe von einem nicht in diesen Dingen versirten Auge nicht erkannt.

Nach langjähriger Erfahrung empfehle ich aufs Wärmste eine andere Probe, die höchst einfach ist und so sicher, dass jede Täuschung unmöglich ist. Sie ist ursprünglich von Bogomoloff (31) angegeben, ist aber in klinischen und Aerztekreisen fast vollständig unbekannt geblieben und wird von den Lehr- oder Handbüchern der physiologischen Chemie oder Harnuntersuchung nicht genannt, bis auf das Buch von Neuberg „Der Harn" (1911), wo sie kurz erwähnt wird. Und selbst in Russland, in der Heimath des Autors, scheint die Methode in den Kliniken nicht bekannt zu sein, wie aus der Moskauer Dissertation von Fromhold über Urobilin zu ersehen ist, wo sie ganz übergangen wird. Ich selbst bin mit der Bogomoloff'schen Arbeit erst nach Abschluss meiner Versuche und dieser Arbeit bekannt geworden, als ich im Neuberg'schen Buch auf den Literaturhinweis gestossen war. Und so hätte auch ich beinahe die Bogomoloff'sche Arbeit hier übergangen.

Bogomoloff fand, dass Urobilin in alkalischer Lösung durch Cuprum sulfuricum in eine neutrale übergeführt werde und aus dieser wird dann durch Chloroform ein carmoisinrother Farbstoff extrahirt mit einem für Urobilin charakteristischen Absorptionsstreifen. Bei saurer Reaction des mit Kupfersulfat versetzten Harnes wird durch Chloroform ein röthlich-gelber Farbstoff extrahirt, der gleichfalls den Urobilinstreifen zeigt. Der Schaum des sauren mit Kupfersulfat versetzten Harnes ist braungelb, der Harn smaragdgrün. Der Schaum des alkalischen mit Kupfersulfat versetzten Harns ist carmoisinroth, und durch Chloroform wird aus demselben ein carmoisinrother Stoff ausgezogen. Bogomoloff verwandte zu seiner Reaction einige Cubikcentimeter reiner concentrirter Kupfersulfatlösung und glaubte, dass durch das Kupfersulfat das Urobilin aus einer Verbindung mit Phosphaten frei gemacht würde. Durch vorsichtige Titration von wässerigen Urobilinlösungen mit $^1/_{100}$ Normalnatronlauge stellte Bogomoloff fest, dass Urobilin wie eine schwache Säure sich verhalte, deren Aciditätswerth noch schwächer wie der von Oxalsäure sei.

Ich setze zu 10 oder besser 20 ccm Harn 20 resp. 40 Tropfen einer 10 proc. Kupfersulfatlösung, wie sie zur Trommer'schen Zuckerprobe überall bei der Hand ist. Durch den Kupferzusatz wird auch der alkalische Harn sauer. Der Harn wird zunächst grün, und dann bildet sich meist ein geringerer oder stärkerer hellbräunlich-grünlicher Niederschlag, manche Harne geben aber nur schwache Trübung nach Kupfersulfatzusatz. Darauf gebe ich etwa 2 ccm Chloroform dazu und schwenke vorsichtig, ohne zu schütteln, das Röhrchen mehrere Male um. Das Chloroform setzt sich zunächst in Tropfen ab, wird aber bald homogen. Die Homogenisirung kann beschleunigt werden durch vorsichtiges Schütteln des Bodens. Bei stärkerem Urobilingehalt ist schon an dem tropfenförmigen Chloroform eine charakteristische Färbung zu sehen, bei geringerem aber erst nach Homogenisirung. Gewöhnlich ist die Färbung eine rosa oder orange



oder kupferrothe. Bei starksaurem Harn ist die Färbung eine rein gelbe, bei alkalischem eine mehr ins Rosa spielende. Die Nuance der Färbung ist auch von der Sättigung des Chloroforms mit dem Farbstoff abhängig, je mehr Farbstoff in dem Chloroform gelöst, desto mehr tritt die gelbe Nuance hervor, und je weniger Farbstoff vorhanden ist, desto deutlicher tritt die rothe resp. rosa Nuance hervor. Wenn die Reaction eine minimale ist, ist bloss ein schwacher rosa Schimmer zu bemerken, der leicht übersehen werden kann. Daher ist es in solchen Fällen zweckmässig, in ein zweites Röhrchen eine gleiche Menge Chloroform zu setzen und aus dem ersten Röhrchen den kupfersulfathaltigen Harn drüberzuschichten. Ein Vergleich der beiden Röhrchen zeigt dann, dass in dem einen Röhrchen das Chloroform vollständig farblos ist, während das Chloroform im danebengehaltenen anderen Röhrchen eine schwache Färbung zeigt.

Harne, die schon ohne Kupferzusatz den Urobilinstreifen beim Spectroskopiren erkennen lassen, zeigen nach Kupferzusatz einen stärkeren Streifen und nicht selten wird der Streifen erst nach Kupferzusatz bemerkbar. Zur Aufhellung des kupferhaltigen Harnes ist es zweckmässig, einen Tropfen concentrirter Salzsäure zuzugeben, wonach der Harn gelb wird. In schönster Weise lässt der Chloroformauszug den Urobilinstreifen erkennen, letzterer fehlt nur bei sehr geringem Urobilingehalt des Harnes, also bei ganz schwach gefärbtem Chloroformauszug.

Der über dem Chloroform stehende kupferhaltige Harn lässt noch einen deutlichen Urobilinstreifen erkennen, ein Zeichen, dass nicht der gesammte Farbstoff in das Chloroform übergeht. Je saurer der Harn, desto mehr Farbstoff geht in das Chloroform über. Weitere Versuche haben ergeben, dass nach dem Filtriren des mit Kupfersulfat versetzten Harns das Filtrat einen Urobilinstreifen erkennen lässt und mit Chloroform sich ausschütteln lässt. Der bräunliche Filterrückstand löst sich in alkalischem Wasser ($^1/_{10}$ Normalnatronlauge), die Lösung zeigt einen schwachen Urobilinstreifen, welcher nach Ansäuern stärker wird, und lässt sich mit Chloroform erst nach dem Ansäuern ausschütteln. Beim Stehen bildet sich im zunächst klaren Filtrat eine Trübung resp. Fällung; wird wieder filtrirt, so zeigt das Filtrat wieder einen Streifen, der Rückstand löst sich wieder in Alkalien und enthält ebenfalls Urobilin, während das Filtrat wieder beim Stehen sich trübt u. s. w. So kann man immer wieder bei vielfacher Wiederholung der Procedur das Filtrat sich trüben sehen. Diese Trübung wird durch Phosphate und andere Salze bedingt, wie sich leicht nachweisen lässt.

Somit bleibt nach Kupferzusatz ein Theil des Urobilins in Lösung, ein Theil haftet an dem gebildeten Niederschlag resp. ist gefällt worden.

Das Filtrat des kupferbehandelten Harnes zeigt ein schwächeres Spectrum als der unfiltrirte Harn, und auch der Chloroformauszug ist schwächer gefärbt. Der bräunliche Filterrückstand löst sich zum grössten Theil beim Durchfiltriren von säurehaltigem Wasser, besser noch in alkalischem Wasser und nur schwer in destillirtem Wasser. Das Filtrat lässt einen Urobilinstreifen erkennen und kann mit Chloroform ausgeschüttelt werden, wobei das Chloroform sich charakteristisch



färbt. Demnach wird durch das Kupfer ein Theil des Urobilins gefällt, ein Theil bleibt in Lösung. Aus diesem Grunde darf zum Zwecke einer quantitativen Untersuchung der kupferversetzte Harn nicht filtrirt werden. Wohl aber darf man es thun zum qualitativen Urobilinnachweis (allerdings nicht bei sehr geringem Urobilingehalt des Harnes), da das Chloroform nach dem Filtriren reiner sich absetzt.

Woher kommt es nun, dass nach Kupfersulfatzusatz der Urobilinstreifen stärker wird oder derselbe erst danach sichtbar wird? A priori schien es mir wahrscheinlich, dass das Urobilinogen durch Kupfersulfat sehr schnell in Urobilin übergeführt wird. Und thatsächlich konnte ich finden, dass, wenn nach dem Kupfersulfatzusatz das Ehrlich'sche Reagens hinzugesetzt wird, keine Rothfärbung des Harnes erfolgt und kein Streifen zwischen Grün und Gelb erscheint, falls nur das Kupfersulfat in genügender Menge zugesetzt worden ist. Ist die Kupfersulfatmenge relativ zu gering, so wird zwar ein schwacher verwaschener Streifen zwischen Grün und Gelb durch das Ehrlich'sche Reagens erzeugt, aber der Streifen schwindet in kurzer Zeit, nach 5—10—15 Minuten. Wir haben es also in der Hand, in kürzester Zeit das Urobilinogen in Urobilin überzuführen, und brauchen nicht, wie bei dem Hildebrandtschen Verfahren, 24 Stunden zu warten[1]).

Wenn ich aber an dem Harne zuerst die Ehrlich'sche Reaction anstellte und nach positivem Ausfall (Rothfärbung des Harnes, Streifen zwischen Grün und Gelb) das Kupfersulfat zusetzte, so blieben die Rothfärbung des Harnes und der Streifen zwischen Grün und Gelb bestehen. Diese Erscheinung kann meiner Meinung nach auf einfache Weise erklärt werden. Es haben Nicolaier und unabhängig von ihm Pröscher (32) gefunden, dass in Harnen, welche die Ehrlich'sche Reaction geben (die Autoren kannten noch nicht die Thatsache, dass es das Urobilinogen ist, welches im Harn durch das Ehrlich'sche Reagens nachgewiesen wird), diese letztere Reaction negativ ausfällt, falls vorher Formaldehyd zugesetzt wurde und sie erklären dies so, dass das Formaldehyd nach einem drastischen Ausdrucke Ehrlich's, die aldehydbindende Gruppe der betreffenden Substanz „verstopft". Nun kann man sich sehr wohl vorstellen, dass auch das Kupfersulfat die Gruppe des Urobilins, welche mit ihm in Reaction treten soll, durch das Dimethylamidobenzaldehyd besetzt findet, und dass dann das Urobilinogen nicht in Urobilin übergeführt werden kann.

Nun war es interessant, zu erfahren, wie sich das Urobilinogen dem Kupfersulfat gegenüber verhalten würde, wenn zu dem Harn vorher Formaldehyd zugesetzt wurde. Ich setzte zu der einen von 3 gleichen Portionen Harnes Formalin, zu der andern aber nicht, und versetzte dann beide mit Kupfersulfat, eine dritte Portion aber liess ich unbehandelt. Darnach konnte ich beobachten, dass in der mit Formalin und

1) Setzen wir zu einem Harn, dessen Urobelin nach dem Verfahren von Charnas durch alkalische Gährung in Urobilinogen übergeführt ist, Kupfersulfat bis zur sauren Reaction hinzu, so constatiert die gleich vorgenommene spectroskopische Untersuchung die bereits erfolgte Urobilinbildung, und das Ehrlich'sche Reagens giebt nunmehr keinen oder nur einen ganz schwachen Urobilinogenstreifen.



dann mit Kupfersulfat versetzten Portion der Urobilinstreifen merklich schwächer war als in der nur mit Kupfersulfat versetzten Portion. Der unbehandelte Harn zeigte annähernd den gleichen Streifen wie der Formalinharn. Dieser Versuch spricht dafür, dass thatsächlich durch das Formalin die Ueberführung des Urobilinogens in Urobilin verhindert wird.

Da nun das Urobilin sich erst nach Entleerung des Harns an der Luft bildet, so dachte ich nun die Urobilinbildung vollständig hindern zu können, wenn die Miction in ein mit Formalin beschicktes Gefäss erfolgt. Diese Voraussetzung hat sich thatsächlich als richtig erwiesen. Wird der Harn theilweise in ein Formalin enthaltendes Gefäss und theilweise in ein leeres Gefäss entleert, so ist in dem formalinhaltigen Harn weder durch Stehen noch durch Kupfersulfat ein Urobilinstreifen hervorzurufen und auch der Chloroformauszug ist nicht urobilinhaltig, in dem formalinfreien Harn aber lässt sich durch Kupfersulfat Urobilin nachweisen.

Es ist hierdurch klar, dass Harne, die auf Urobilin oder Urobilinogen untersucht werden sollen, nicht mit Formalin conservirt werden dürfen, da durch das Formalin die Bildung des Urobilins aus Urobilinogen behindert wird.

Dass hierbei eine specifische chemische Bindung und nicht etwa eine einfache reducirende Wirkung des Formalins im Spiele, beweist einmal der Umstand, dass ein Formalinzusatz zu dem bereits mit Kupfer versetzten Harn keine Wirkung mehr hat, und zweitens, dass andere reducirende Substanzen (Natrium subsulfurosum, Pyrogallol, Traubenzucker etc.) die Kupferreaction nicht beeinflussen, wenn sie auch vor dem Kupfer dem Harne beigemengt werden.

Bemerkenswerth ist, dass nach Kupferzusatz zum urobilinhaltigen Harn die Schlesinger-Hildebrand'sche Zinkacetatprobe keine Fluorescenz giebt, ebenso giebt das Chloroformextract eines so behandelten Harns keine Fluorescenz. Jedoch färbt sich das Chloroformextract eines mit Kupfersulfat und alkoholischer Zinkacetatlösung behandelten Harnes intensiv rosaroth und zwar viel stärker als das Chloroformextract desselben nur mit Kupfersulfat oder nur mit Zinkacetat behandelten Harnes. Es scheinen sich die Einwirkungen des Kupfersulfates und des alkoholischen Zinkacetates zu addiren, so dass dadurch eine grössere Menge Urobilin extrahirbar gemacht wird.

Wird zu dem mit Kupfersulfat versetzten oder zu dem einen Urobilinstreifen zeigenden Harn eine schwache Kalihypermanganatlösung tropfenweise hinzugefügt, so wird der Urobilinstreifen immer schwächer und verschwindet schliesslich ganz. Auch der Chloroformauszug ist dann farblos und zeigt keinen Streifen[1]). Man könnte daran denken, daraus

1) Man muss sich hüten, zu viel und eine zu starke Permanganatlösung zuzusetzen, denn eine stark roth gefärbte Kalihypermanganatlösung zeigt neben 7 Linien, die unter gewöhnlichen Umständen nicht weiter auffallen, ein breites, dunkles Band, welches das ganze grüne Feld einnimmt und von Unerfahrenen für einen starken Urobilinstreifen gehalten werden könnte. Bei der Verdünnung der Lösung wird das Band, ohne schmäler zu werden, immer heller, während ein breiter Urobilinstreifen in starken Urobilinlösungen bei Verdünnung der Lösung immer schmäler wird. Die spektralen Grundlagen des Permanganatstreifens und des Urobilinstreifens sind nicht ganz identisch.



eine Titrationsmethode zur quantitativen Urobilinbestimmung zu schaffen, doch enthält ja der Harn noch andere oxydable Substanzen, und dieser Umstand macht das Verfahren illusorisch. Uebrigens hat Riva gefunden, dass Urobilin durch vorsichtiges Zuträufeln von Permanganatlösung zu Urochrom oxydirt wird, während nach Garrod reines Aldehyd das Urochrom in Urobilin überführt. Urochrom hat bekanntlich kein Spectrum und löst sich nicht in Chloroform.

Auch das Wasserstoffsuperoxyd habe ich einer Prüfung unterworfen. Da Hildebrandt gefunden hat, dass das Urobilinogen durch Wasserstoffsuperoxyd in Urobilin verwandelt wird, so war es zu erwarten, dass das Urobilin selbst der oxydirenden Wirkung des H_2O_2 Stand halten wird. So war es auch. Weder der native urobilinhaltige Harn, noch der mit Kupfer versetzte verliert seinen Streifen, auch der Chloroformauszug färbt sich in gewohnter Weise, nur etwas schwächer als wie ohne H_2O_2-Zusatz.

Es war nun zu erforschen, ob der Chloroformauszug das Urobilin in sich aufnimmt, wenn nach Kupfersulfatzusatz dem Harn Agentien zugesetzt werden, die das Kupfer fällen.

Schwefelwasserstoff in kleineren Mengen zugesetzt, fällt nicht sämmtliches Kupfer aus, und dann färbt sich das Chloroform, wenn auch schwächer, als wenn kein SH_2 zugesetzt wird. Ist aber durch SH_2 in grösserer Menge alles Kupfer ausgefällt, so bleibt der Chloroformauszug ungefärbt.

Auch nach vollständiger Fällung des Kupfers durch Ferricyankalium geht das Urobilin nicht ins Chloroform über.

Setzen wir weiter zum kupfersulfathaltigen Urobilinharn tropfenweise Ammoniak (resp. Kali- oder Natronlauge) zu, bis alles Kupfer als Kupferhydroxyd ausgefällt ist, so zeigt das Filtrat kein Spectrum und der Chloroformauszug desselben ist farblos. Der Filterrückstand löst sich aber vollständig in verdünnter Salzsäure; die Lösung zeigt dann das Urobilinspectrum und ihr Chloroformauszug färbt sich in charakteristischer Weise. Es wird somit das Urobilin an den Kupferhydroxydniederschlag gekettet.

Setzen wir dagegen Ammoniak im Ueberschuss hinzu, sodass sich ein Theil des Kupferhydroxyds zu einer blauen Flüssigkeit gelöst hat, so färbt sich der Chloroformauszug sehr schwach, und zwar mit einem violetten Schimmer, zeigt aber kein Spectrum. Nach weiterem Zusatz von Ammoniak in einer Menge, die sämmtliches Kupferhydroxyd löst, färbt sich der Chloroformauszug nicht mehr. Die dunkelblaue Flüssigkeit eignet sich zur spectroskopischen Untersuchung nicht; nach entsprechender Verdünnung der blauen Lösung wird ein Absorptionsstreifen vermisst. Erklärt wird das Fehlen des Absorptionsstreifens und das Farblosbleiben des Chloroforms dadurch, dass Lösungen des Urobilins in stark alkalischen Lösungen das Spectrum verlieren und dass das Urobilin aus alkalischen Lösungen durch Chloroform nicht extrahirt werden, wie folgende Versuche zeigen:

Schütteln wir den gefärbten Chloroformauszug des mit Kupfersulfat versetzten Urobilinharnes mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge aus, so entfärbt sich das Chloroform und es färbt sich das alkalische Wasser entweder deutlich rosa oder, wenn der Chloroformauszug sehr stark urobilinhaltig war, gelb. Auch wird das aus $^1/_{100}$ Normalnatronlauge bestehende Ausschüttelungswasser gelb und nicht rosa gefärbt.



Setzt man zu einer gelb gefärbten alkalischen Urobilinlösung einige Tropfen Normalnatronlauge zu, so wird die Lösung ebenfalls rosa, das Gleiche geschieht, wenn wir die Lösung mit grösserer Menge einer $^{1}/_{10}$ Normal- resp. $^{1}/_{100}$ Normalnatronlauge verdünnen. Es scheint also ein grosser Ueberschuss an Alkali die gelbe Färbung hervorzurufen, während umgekehrt die rosa Farbe dann hervortritt, wenn der Ueberschuss ein geringer ist oder wenn Urobilin im Ueberschuss vorhanden ist. Andererseits aber ist die Färbung auch von dem Grade der Verdünnung der Urobilinlösung abhängig, denn eine gelbe Lösung in Alkali nimmt eine rosa Nuance an bei Verdünnung mit Wasser, dasselbe thut eine gelbe Chloroformlösung bei Verdünnung mit Chloroform.

Pipettirt man oder dekantirt man diese alkalische Urobilinlösung ab, so färbt sich beim Ausschütteln derselben mit neuem Chloroform letzteres nicht mehr. Die deutlich alkalisch reagirende Urobilinlösung giebt das Urobilin also an das Chloroform nicht heraus, was zunächst wohl damit zusammenhängt, dass das Urobilin als Säure mit dem Alkali gebunden wird.

An diesem alkalischen urobilinhaltigen Ausschüttelungswasser lassen sich nun die verschiedensten Versuche anstellen:

1) Erstens war zu prüfen, ob in die alkalische Lösung Kupfer mit dem Urobilin aus dem Chloroformauszug übergeht, in welches es vielleicht als Kupferverbindung des Urobilins aus dem Harn übertritt. Es erzeugte aber der Zusatz von Ferricyankalium zu dem alkalischen Ausschüttelungswasser des urobilinhaltigen Chloroforms weder braune Fällung noch braune Färbung. Es ist in dem alkalischen Ausschüttelungswasser also sicher kein Kupfer enthalten.

2) Salkowski (33) hat gefunden, dass wässerige Urobilinlösungen und urobilinhaltiger Harn die sogen. Biuretreaction geben, d. h. nach Zusatz von Alkali durch einige Tropfen verdünnter Kupfersulfatlösung sich rosa resp. rosa-violet färben. Ich habe nun die Biuretreaction an dem urobilinhaltigen alkalischen Ausschüttelungswasser an den verschiedensten Proben vielfach ausgeführt und dabei gefunden, dass sie nur in den seltensten Fällen positiv ausfällt, meistens aber resultatlos verläuft. Ob nun das alkalische Ausschüttelungswasser gelb gefärbt ist oder rosa, ob eine $^{1}/_{100}$-Normalnatronlauge oder $^{1}/_{10}$-Normalnatronlauge zur Ausschüttelung verwandt, ob eine Wasserverdünnung und stärkere Alkalisirung vor der Probe vorgenommen wurde — meist war das Ergebniss das gleiche, nämlich ein negatives. Und woher es kommt, dass an vereinzelten Proben die Reaction gelang, vermag ich nicht zu sagen. Doch wenn sie gelang, bildete sich nach einigem Stehen ein ganz zart violeter Niederschlag, der sich beim Ansäuern mit gelblicher Färbung löste.

3) Neutralisiren oder säuern wir das alkalische Ausschüttelungswasser mit Schwefelsäure oder Salzsäure an, so lässt sich nunmehr das Urobilin daraus durch Chloroform extrahiren, letzteres färbt sich charakteristisch gelbroth oder gelb und lässt einen Urobilinstreifen erkennen; doch es geht nur ein Theil des Urobilins aus der sauren Lösung in das Chloroform über, derart, dass beide gefärbt sind.

4) Auffallender Weise fehlt meist beim Spectroskopiren des alkalischen Ausschüttelungswassers der Urobilinstreifen, oder



es ist nur ein ganz schwacher verwaschener Streifen vorhanden, eine Thatsache, die sich mit dem Befund anderer Autoren (Fromhold) deckt, dass Lösungen von reinem Urobilin in alkalisirtem Wasser oft den Urobilinstreifen vermissen lassen, und die im Widerspruch steht mit der allgemein verbreiteten und schon von Jaffé geäusserten Ansicht, dass Urobilin in alkalischen Lösungen gegenüber dem Urobilin in sauren Lösungen einen nach Roth hin gerückten Streifen zwischen E und b zeigt[1]). Wird aber das alkalische, einen Urobilinstreifen vermissen lassende Ausschüttelungswasser vorsichtig mit Normalschwefelsäure bis zur eben sauren Reaction angesäuert, so tritt wieder der Urobilinstreifen auf.

5) Das alkalische Ausschüttelungswasser lässt sich zur quantitativen titrimetrischen Urobilinbestimmung verwenden. Das Urobilin als Säure bindet das Alkali und aus der Menge der zur Neutralisation verbrauchten $^1/_{10}$-Normalschwefelsäure lässt sich berechnen, wieviel Alkali durch Urobilin gebunden war. Beispielsweise wäre eine bestimmte urobilinhaltige Chloroformmenge mit 10 ccm $^1/_{10}$-Normalnatronlauge ausgeschüttelt worden. Beim Titriren des Ausschüttelungswassers mit $^1/_{10}$-Normalschwefelsäure ergiebt sich, dass die durch Phenolphthalein erzeugte rothe Farbe der Lösung nach Zusatz von 8 ccm einer bestimmten Menge $^1/_{10}$-Normalnatronlauge verschwindet, dann entspricht die Menge des im Ausschüttelungswasser vohandenen Urobilins einer Acidität von 2 auf 10 oder von 20 auf 100[2]).

6) Setzen wir zum alkalischen Ausschüttelungswasser Phenolphthalein, so färbt es sich stark roth. Wenn wir dann spectroskopiren, so werden wir erfreut durch die Entdeckung, dass ein sehr starker und breiter Urobilinstreifen wieder erschienen ist. Doch unsere Freude wird zu Wasser, wenn wir in ein Vergleichsröhrchen reine $^1/_{10}$-Normalnatronlauge thun und Phenolphthalein zusetzen, die stark rothe Lösung zeigt dann zu unserer grossen Enttäuschung ebenfalls einen schönen breiten Streifen im Grünen. Es handelt sich hier also nicht um einen Urobilinstreifen, sondern um eine Absorption der rothen alkalischen Phenolphthaleinlösung.

7) Es war nun der Beweis zu führen, dass in dem alkalischen Ausschüttelungswasser thatsächlich Urobilin enthalten ist. War dieses eigentlich schon dadurch bewiesen, dass dasselbe nach Ansäuern einen deutlichen Urobilinstreifen erkennen und durch Chloroform sich extrahiren lässt, wobei letzteres sich gelb färbt und auch einen Streifen zeigt, so musste ich damit rechnen, dass der Eine oder der Andere den spectroskopischen Befund noch nicht für genügend beweisend erachtet. Hat doch kein Geringerer als Gamgee (34) den Satz ausgesprochen aus Anlass

1) Es lässt sich diese seit Jaffé vertretene Lehre von dem Absorptionsstreifen des Urobilins in alkalischer und dann in saurer Lösung auch nach den spectrophotometrischen Untersuchungen Charnas' nicht mehr unbedingt aufrecht erhalten, welcher Autor gefunden hat, dass die Reaction der Lösung nicht gesetzmässig den Absorptionsstreifen beeinflusst.

2) Da geringe Mengen Alkali vom Chloroform zurückgehalten werden können, so ist es besser, die titrimetrische Urobilinbestimmung in der alkalischen Lösung des nach dem Verdunsten eines Chloroformauszuges zurückbleibenden Rückstandes vorzunehmen.



der Urobilinfrage, dass das spectroskopische Verhalten noch nicht genüge zur Identificirung von chemischen Körpern. So musste an dem Ausschüttelungswasser mit Hülfe einer anderen allgemein anerkannten Urobilinreaction gezeigt werden, dass diese Reaction am Ausschüttelungswasser positiv ausfällt.

Ich machte also die Zinkacetatprobe nach Schlesinger-Hildebrandt am alkalischen Ausschüttelungswasser. Eine 10proc. durchgeschüttelte Suspension von Zinkacetat in absolutem Alkohol wurde mit der gleichen Menge Ausschüttelungswasser vermischt und filtrirt. Das Filtrat zeigte weder Fluorescenz noch einen Absorptionsstreifen. Darauf säuerte ich das Filtrat mit H_2SO_4 an, und wieder erhielt ich keine Fluorescenz, schliesslich stumpfte ich das Filtrat bis zur annähernd neutralen Reaction mit Ammoniak ab, doch auch das half nichts.

Nach diesen Resultaten konnte es scheinen, dass der negative Ausfall der Zinkacetatprobe darauf hinweise, dass eben kein Urobilin in dem Ausschüttelungswasser enthalten sei. Doch mir sagte nach allen meinen vorhergegangenen Versuchen dieses negative Resultat nur das Eine, dass eben die Zinkacetatprobe sehr capriciös sei und trotz Gegenwart von Urobilin in manchen Fällen versagen kann. Und ich probirte weiter. Ich säuerte die Mischung des Ausschüttelungswassers mit Zinkacetatalkohol an und filtrirte erst nach dem Ansäuern. Wieder ein negatives Resultat! Und erst als ich die angesäuerte Mischung mit Ammoniak tropfenweise bis zur annähernd ueutralen Reaction abstumpfte und dann filtrirte, zeigte das Filtrat typische Fluorescenz. So war denn schliesslich auch durch die Zinkacetatprobe die Anwesenheit von Urobilin im alkalischen Ausschüttelungswasser bewiesen, und ausserdem wurde es evident, wie sehr der positive Ausfall der Fluorescenzprobe von einer passenden Reaction der Urobilinlösung abhängt[1]), und dass die passende Reaction nicht erst nach dem Filtriren der Mischung hergestellt werden darf, sondern vor dem Filtriren.

8) Es wurde auch an dem alkalischen Ausschüttlungswasser die Ehrlich'sche Probe auf Urobilinogen angestellt und es zeigte sich, dass keine Spur von Urobilinogen drin enthalten ist.

9) Nach Ansäuern des über dem entfärbten Chloroform stehenden alkalischen Ausschüttlungswassers geht beim erneuten Ausschütteln das Urobilin zum Theil in das Chloroform über, das sich nun gelb färbt, und wenn man dann die Flüssigkeit wieder alkalisirt, so geht der Farbstoff wieder in die Flüssigkeit zurück. So hat man es in der Hand, durch Alkalisiren oder durch Ansäuern der zum Ausschütteln benutzten Flüssigkeit das Urobilin aus dem Chloroform in die Flüssigkeit zu treiben, und aus der Flüssigkeit in das Chloroform usw.

Nach diesen Versuchen ist es ohne weiteres verständlich, wie sich der Chloroformauszug des mit Kupfersulfat versetzten Harnes beim Ausschütteln mit aqua destillata oder mit Säuren verhalten muss.

1) Bei öfteren Versuchen dieser Art gelang es mir nur in einem Theil der Versuche auf diese Art die Fluorescenz in dem alkalischen Ausschüttelungswasser des Urobilins zu erhalten, öfters gelang es nicht, da eben ein Zuviel von Ammoniak oder von Säure die Reaction nicht zu Stande kommen lässt.



Beim Ausschütteln mit destillirtem Wasser wird das urobilinhaltige Chloroform nicht entfärbt, ins Wasser gehen nur Spuren über, kenntlich an dem schwach-gelblichen Schimmer, wohl nicht mehr als den im Wasser gelösten geringen Mengen von Chloroform entspricht. Eine Zinkacetatprobe erzeugt auf keine Weise, auch nach Ansäuern und Wiederabstumpfung mit Ammoniak, eine Fluorescenz. Wohl aber färbt sich nach Ansäuern dieses rein wässrigen Ausschüttlungswassers und nach Ausschüttlung mit neuem Chloroform letzteres mit einem ganz schwachen gelbrothen Schimmer, ohne ein Spectrum erkennen zu lassen, ganz wie wenn wir einen nur ganz geringe Mengen Urobilin enthaltenden Harn nach Kupfersulfatzusatz mit Chloroform ausschütteln. Es beweist auch dieser Umstand, dass das durch Kupfersulfat freigemachte und durch Chloroform extrahirte Urobilin in so geringen Mengen ermittelt werden könne, kenntlich an der Färbung des Chloroforms, wie sie bei der Fluorescenzprobe leicht dem Nachweis entgehen.

Wie gering die Menge des aus dem urobilinhaltigen Chloroform in das destillirte Wasser übergegangenen Urobilins ist, lässt sich durch Titration mit $^1/_{100}$ Normalnatronlauge bestimmen. Während, wie oben berichtet, aus einer bestimmten Menge eines Chloroformauszuges in 10 ccm einer Normalnatronlauge eine Urobilinmenge übergegangen war, die einer Acidität von 2,0 $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure entspricht, ging aus einer gleichen Portion desselben Chloroformauszuges in 10 ccm von aqua destillata eine Urobilinmenge über, die einer Acidität von 0,04 $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure entsprach.

Aehnlich verhält sich der urobilinhaltige Chloroformauszug beim Ausschütteln mit angesäuertem Wasser, auch hier geht nur eine geringe Menge über, jedoch mehr als in destillirtem Wasser.

Es muss noch einer Eigenthümlichkeit des urobilinhaltigen alkalischen Ausschüttlungswassers gedacht werden. Beim Stehen an der Luft, besonders wenn von Zeit zu Zeit wieder umgeschüttelt wird, entfärbt sich das rosa gefärbte Ausschüttlungswasser fast vollkommen in einigen Tagen, das gelb gefärbte Ausschüttlungswasser dagegen ist beständiger und erst nach längerer Zeit blasst es stark ab, doch kann auch hier der Process durch häufiges Umschütteln beschleunigt werden.

Im entfärbten Ausschüttlungswasser ist kein Urobilinstreifen vorhanden, und im Gegensatz zum gefärbten lässt sich der Streifen auch durch Ansäuerung nicht wieder hervorrufen. Beim Extrahiren mit neuem Chloroform färbt sich letzteres auch nach Ansäuern des Ausschüttlungswassers nicht. Eine Biuretraction ist am entfärbten Ausschüttlungswasser nie zu erzielen. Nach Zusatz von 10 proc. Kupfersulfatlösung färbt sich die entfärbte Flüssigkeit auch nach Ansäuern nicht grün, wie der Harn, sondern blau und lässt keinen Urobilinstreifen erkennen, das Chloroformextract aber bleibt farblos. Es ist ganz dasselbe Verhalten, wie es der urobilinhaltige Harn nach Zusatz von Kali hypermanganicum zeigt. Thatsächlich lässt sich durch Kali hypermanganicum der sonst langsam vor sich gehende Process der Entfärbung am alkalischen Ausschüttlungswasser momentan bewerkstelligen.

Es sind somit Oxydationsprocesse im Spiel, die das Urobilin in



einen farblosen Körper überführen. Jedenfalls wird das Urobilin nicht in Urobilinogen zurückgewandelt, wie die am entfärbten Ausschüttlungswasser stets negativ verlaufende Ehrlich'sche Reaction beweist. Auffallend ist dagegen, dass sich das Chloroformextract auch bei monatelangem Stehen nicht entfärbt, wohl weil das Urobilin durch das Chloroform vor der Oxydation bewahrt wird. Es scheint nun möglich, dass ein urochromartiger Körper im entfärbten Ausschüttlungswasser vorhanden ist, wie er von Riva durch vorsichtiges Behandeln des Urobilins mit Kalihypermanganatlösung erhalten worden ist. Ich habe versucht, die entfärbte Lösung durch reducirende Agentien wieder zu restauriren. Dieses ist mir nach dem von Charnas für Urobilinlösung, die ihren Absorptionsstreifen verloren hatten, angegebene Verfahren mittelst Zinkstaub gelungen.

Nun muss die Frage aufgeworfen werden, woher es kommt, dass durch Kupfersulfatzusatz zum Harne das Urobilin mit Chloroform extrahirbar wird. Neuberg giebt in seinem Buch „Der Harn" anlässlich der Erwähnung der Bogomoloff'schen Arbeit kurz und ohne weitere Begründung an, dass eine Kupferverbindung des Urobilins entsteht, welche im Chloroform löslich ist, und im Spaeth'schen Buche „Die Analyse des Harns" findet sich, ohne Erwähnung des Urobilinnachweises mittels Kupfersulfats, die kurze Bemerkung, dass das Kupfersalz des Urobilins in Chloroform löslich ist. Ich habe aber nirgens etwas über die thatsächliche Existenz oder die synthetische Darstellung eines Kupfersalzes des Urobilins gefunden. Es müssen also die Angaben von Neuberg und Späth auf blosser Voraussetzung beruhen.

Oben haben wir gesehen, dass in dem alkalischen Ausschüttlungswasser des urobilinhaltigen Chloroforms kein Kupfer nachzuweisen war. Es blieb aber noch die Aufgabe, den Chloroformextract auf Kupfer zu untersuchen. Zu diesem Zweck dampfte ich denselben bis zur Trockne ein. Ein Theil des Trockenrückstandes wurde mit Neumann'schem Säuregemisch[1]) verascht und nach entsprechender Verdünnung der Aschelösung mit den üblichen Reagentien auf Kupfer untersucht. Weder Ammoniak (nach entsprechender Neutralisirung) noch Schwefelammonium noch Ferrocyankalium gaben eine für Kupfer charakteristische Fällung resp. Färbung. Mit der anderen Portion wurden weitere Versuche angestellt, wobei es sich herausstellte, dass der Trockenrückstand in Säuren sich nur theilweise löst, vollständig aber in Alkalien. Die alkalische Lösung wurde zum Kupfernachweis benutzt, doch mit vollständig negativem Resultat. Dann habe ich die trockne Veraschung des nach der Verdampfung des Chloroforms zurückgebliebenen Trockenrückstandes versucht. Bei dem Veraschungsversuch sublimirte die Substanz, beschlug die oberen Partien der Wände des Veraschungstiegels und die untere Fläche des Deckels mit einem braunen glänzenden Belag, während der Boden und die unteren Partien der Tiegelwand vollkommen rein wurden. Die ganze Substanz hatte sich verflüchtigt. Der Belag löste sich weder in Chloro-

1) Nach der Darstellung in Mohr-Beutemüller: Die Methodik der Stoffwechseluntersuchungen. 1911.



form, noch Alkalien, noch Säuren, und konnte nur mechanisch entfernt werden.

Auch Geheimrath Kobert hat die Freundlichkeit gehabt, eine Portion des urobilinhaltigen Chloroformextractes und ein Theil des Trockenrückstandes, die ich ihm übergeben hatte, in seinem Institut auf Kupfer untersuchen zu lassen, doch ebenfalls mit vollständig negativem Erfolge.

Somit ist es ausgemacht, dass in dem Chloroformextract des Urobilins keine Kupferverbindung desselben enthalten ist, was principiell wichtig ist, sofern wir dadurch veranlasst werden, eine andere Erklärung für den Umstand zu finden, dass das im Harne befindliche Urobilin durch Kupfersulfat in eine durch Chloroform leicht extrahirbare Form übergeführt wird[1]). Dass nicht Ansäuerung des Harnes, welche ja gewiss durch Kupfersulfat als sauer reagirende Verbindung statthat, dieses zu Wege bringt, zeigt der Umstand, dass wir diese Extrahirbarkeit des Urobilins durch einfachen Zusatz von Säuren nicht erreichen.

Auch scheint es mir fraglich, ob die Bogomoloff'sche Annahme richtig ist, dass das Kupfersulfat das Urobilin aus seiner Verbindung mit Phosphaten befreit, denn dann müssten andere wässerige Lösungen von Metallsalzen dasselbe bewirken, doch das ist, wie wir weiter unten sehen werden, bei den meisten nicht der Fall.

Es ist aber sehr möglich, dass hier eine Katalyse durch die gelösten Kupferionen eine Rolle spielt, durch welche eine Umlagerung im Urobilinmolekül bewirkt wird, die dasselbe unlöslich in dem eine complicirte Salzmischung darstellenden Urin und löslich in Chloroform macht (dafür spräche die oft zu beobachtende Bildung eines das Urobilin enthaltenden Niederschlages nach Kupferzusatz zum Urin), oder das Urobilinmolekül so verändert, dass sein Lösungcoefficient für Chloroform ein grösserer wird, als für den Urin.

Bei der Frage über die Wirkung des Kupfers auf den urobilinhaltigen Harn muss die von Salkowski gefundene Eigenschaft von Urobilinlösungen erwähnt werden, bei alkalischer Reaction auf Zusatz von einigen Tropfen verdünnter Kupfersulfatlösung die sog. Biuretreaction zu geben, d. h. sich rosa bezw. rosa-violett zu färben. Diese Eigenschaft hat Salkowski zunächst an urobilinhaltigen Harnen gefunden, dann aber auch an reinen Urobilinlösungen. Wir haben oben gesehen (S. 385), dass diese Reaction durchaus nicht immer zu erhalten ist, sondern sehr häufig in alkalischen Urobilinlösungen negativ ausfällt oder wenigstens so undeutlich, dass damit nichts anzufangen ist. An Harnen ist die Sache noch complicirter, da wegen der oft dunklen Eigenfarbe des Harns die zarte Biuretfärbung nicht bemerkbar wird. Also practisch ist mit der Biuretprobe an urobilinhaltigen Harnen nur selten etwas zu erreichen, und der Versuch, den Harn nach der Biuretprobe mit Chloroform auszuziehen, misslingt vollständig, da, wie wir wissen, aus alkalischen Urobilinlösungen der Farbstoff nicht ins Chloroform übergeht (s. S. 385). Wenn wir auch den Harn nach der Biuretreaction wieder

1) Bei stark urobilinhaltigen Harnen gehen ganz geringe Mengen von Urobilin auch ohne Kupferzusatz ins Chloroform über.



ansäuern, so ist die Wirkung der Paar Tropfen verdünnter Kupfersulfatlösung eine zu minimale, um das Urobilin in eine durch Chloroform extrahirbare Form überzuführen. Es ist somit die Salkowski'sche Biuretreaction von dem hier beschriebenen Verfahren, den Harn mit grösseren Mengen Kupfersulfatlösung zu behandeln, principiell verschieden, sofern hier das Urobilin so verändert wird, dass es durch Chloroform extrahirbar gemacht wird, und dort höchstens die Farbe der Lösung sich verändert, ohne vom Chloroform aufgenommen zu werden. Ich habe es für nöthig gehalten, hier darauf näher einzugehen, weil nach einem Vortrag mir eingewandt worden ist, die von mir empfohlene Kupferprobe wäre bekannt und in allen Lehrbüchern als Salkowski'sche Reaction beschrieben!

Nun gelangen wir zur Frage, ob ausser dem Kupfersulfat auch andere Kupfersalze eine gleiche Wirkung auf das im Urin enthaltene Urobilin haben, d. h. ob sie letzteres so beeinflussen, dass es durch Chloroform extrahirbar wird. Ich habe eine 10 proc. Kupferacetatlösung geprüft, und es erwies sich, dass auch dieses Kupfersalz eine solche Wirkung hat.

Darauf musste untersucht werden, ob andere Metallsalze sich gleich verhalten. Ich prüfte Bleiacetat, Ferrum sulfuricum, Zincum aceticum (in wässeriger Lösung), Zincum sulfuricum, Sublimat, Phosphorwolframsäure und Ferricyankalium.

Nach Zusatz von entsprechend starken, wässerigen Lösungen von Ferrum sulfuricum, Zincum aceticum, Zincum sulfuricum und Ferricyankalium zum Harn bleibt der Chloroformauszug ungefärbt.

Durch Bleiacetat wird eine massige Fällung herbeigeführt. Beim Extrahiren mit Chloroform färbt sich letzteres und lässt einen Urobilinstreifen erkennen. Doch erstens ist es wegen des massigen, schmierigen Niederschlages des Chloroformauszuges schwer rein zu erhalten, und zweitens ist sowohl die Intensität der Färbung als auch des Streifens schwächer als nach dem Kupferzusatz.

Durch eine Sublimatlösung erhalten wir eine die Extraction sehr störende, massige Fällung, doch ist immerhin eine, wenn auch schwache Färbung des Chloroforms zu constatiren.

Durch Phosphorwolframsäure erhalten wir eine starke Fällung, die aber die Extrahirbarkeit des Harnes recht stört. Das Chloroformextract ist gut gefärbt und lässt einen Urobilinstreifen erkennen.

Somit haben wir keinen Grund, von dem Kupfersulfat abzugehen, welches sich sehr gut bewährt und ausserdem ein Reagens ist, welches in 10proc. Lösung auch in dem entlegensten Erdenwinkel bei jedem Arzt vorhanden ist, während z. B. die zur Noth brauchbare Phosphorwolframsäure nicht einmal in allen Krankenhäusern zur Hand ist. Das Sublimat und das Bleiacetat aber sind wegen der massigen Fällung nicht geeignet[1]).

1) Das durch Ammonsulfat ausgesalzene Urobilin lässt sich gleichfalls mit Chloroform aufnehmen. Wird nach dem Verfahren von Charnas in alkalischer Gährung begriffener Harn, in welchem das Urobilin in Urobilinogen umgewandelt ist,



Von Braunstein (35) ist eine modificirte Kupfersulfatprobe angegeben worden, die ich nicht für ganz einwandfrei halte. Er setzt zur Kupfersulfatlösung Salzsäure und Ferrum sesquichloratum, also combinirt das Kupfersulfat mit dem Obermeyer'schen Reagens. Ganz abgesehen davon, dass durch das Obermeyer'sche Reagens bei Gegenwart von Indican der Chloroformauszug sich blau färbt, wird erstens einmal bei Gegenwart von Jod im Urin (nach Jodmedication) der Chloroformauszug violettroth gefärbt, welche Färbung allerdings nach Zusatz eines Krystalls von Natrium subsulfurosum schwindet. Weiter färbt sich bei Gegenwart von Skatoxylschwefelsäure (aus dem im Darm gebildeten Skatol) der Chloroformauszug durch das Obermeyer'sche Reagens röthlich, und diese Färbung verschwindet nicht nach Zusatz eines Krystalles von Natrium subsulfurosum, ganz ebenso, wie auch das durch Urobilin gefärbte Chloroform durch Natrium subsulfurosum sich nicht entfärbt. Dadurch werden unliebsame Complicationen in der Deutung der Reaction hereingebracht. Etwas anderes ist es mit einem Zusatz von Salzsäure, welcher auch nach meiner Erfahrung ganz zweckmässig ist.

Einmal löst die Salzsäure einen Theil des Niederschlages und klärt dadurch den Harn, wodurch die directe spectroskopische Untersuchung erleichtert wird. Weiter aber wird durch die Erhöhung des Säuregrades des Harnes das Urobilin mit Chloroform besser extrahirt. Jedoch mag die Acidität des Harnes auch noch so hoch sein, immer müssen wir vielfach mit frischen Chloroformmengen ausschütteln, um schliesslich das gesammte oder nahezu gesammte Urobilin aus dem Harn zu entfernen. Es wäre daher vortheilhaft, einen Modus zu finden, mit welchem wir schnell das gesammte Urobilin ausziehen könnten.

Ich habe nun den mit Kupfer behandelten Harn mit gleicher Menge absolutem Alkohol versetzt und dann mit Chloroform extrahirt. Darnach nahm das Chloroform eine dunkelbraune Farbe an und liess einen überaus starken Urobilinstreifen erkennen, während der Harn keinen Streifen mehr zeigte. Ich schüttelte eine gewisse Menge des Chloroformalkoholextractes eines bestimmten Harnes mit $^{1}/_{10}$ Normalnatronlauge aus, es wurde ein viel grösserer Theil des Alkali gebunden als aus einem Chloroformextract des nicht mit Alkohol versetzten Harnes. (Der Acidität 52 entsprechend in dem ersteren Falle und der Acidität 20 entsprechend in dem zweiten Fall. Bei der Berechnung muss man berücksichtigen, dass ein Theil des Alkohols sich mit dem zur Extraction benutzten Chloroform mischt und wieder theilweise in das alkalische Ausschüttlungswasser übertritt.) Eine solche vollkommene Extraction des Urobilins wäre sehr willkommen, wenn in dem Chloroformalkoholgemisch weiter nichts als Urobilin enthalten wäre. Doch das ist nicht der Fall. Ich habe das Extract verdunsten lassen und in reinem Chloroform aufgenommen. Dabei löste sich nur ein Theil des Rückstandes des Chloroforms, der andere Theil

mit Weinsäure versetzt und mit Aether ausgeschüttelt, so geht das Urobilinogen bei Belichtung des Aethers in Urobilin über. Lassen wir nun den Aether verdunsten, so bildet sich ein zum Theil aus Nadeln, Crystaldrusen bestehender Rückstand, der sich nur zum Theil in Chloroform löst; es bleiben ungelöst Nadeln und Drusen, die unter dem Mikroskop sich als aus langen hellbraunen Nadeln bestehend darstellen.



löste sich aber auch in grossen Chloroformmengen nicht, löste sich aber leicht in alkoholhaltigem Chloroform, reinem Alkohol, Alkalien und etwas schwerer in Säuren[1]). Aus der sauren Lösung liess sich der Farbstoff mit Chloroform nicht extrahiren, wohl aber nach Zusatz von Alkohol. Alle diese Lösungen des von reinem Chloroform nicht aufgenommenen Theiles des Rückstandes zeigten auch keinen Absorptionsstreifen, somit entsprach dieser Körper seinen Eigenschaften ganz dem Urochrom. Um letztere Annahme noch weiter zu stützen, löste ich den vom Chloroform nicht aufgenommenen Rückstand in reinem Aldehyd, um nach dem Vorgang von Garrod das Urochrom in Urobilin überzuführen. Nach dem Verdunsten der Aldehydlösung blieb nun ein rosa-gelber Rückstand zurück, der sich in Chloroform mit rosa Farbe löste, unter Zurücklassen eines geringen Restes[2]). Die Chloroformlösung zeigte einen charakteristischen Urobilinstreifen und wurde dieselbe mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge ausgeschüttelt, so ging der Farbstoff in die Ausschüttlungsflüssigkeit über. Letztere zeigte nach Ansäuern gleichfalls den Urobilinstreifen.

Es sei hier noch bemerkt, dass es gelegentlich gelingt, auch auf folgende Weise das Urochrom in Urobilin überzuführen: Löst man den nach Verdunsten der Alkoholmischung und nach Lösung der Urobilincomponente in Chloroform zurückbleibenden Rückstand in Alkohol und lässt ihn im Brutschrank bei 55° verdunsten, so löst sich jetzt wieder ein Theil des Trockenrückstandes in Chloroform, der andere Theil wird wieder in Alkohol gelöst und bei 55° verdunstet. Nun löst sich wieder ein Theil in Chloroform usw. Durch vielfache Wiederholung dieser Procedur kann man den grössten Theil des Urochroms in Urobilin überführen. Somit wirkt der Alkohol ähnlich, wenn auch nur sehr langsam auf das Urochrom, wie das Aldehyd. Doch gelingt dieses nicht jedesmal, was wohl von der Schnelligkeit der Verdunstung des Alkohols und von der Dauer seiner Einwirkung resp. der Einwirkung der Temperatur abhängig sein mag.

Da das Urochrom zusammen mit dem Urobilin in das alkalische Ausschüttlungswasser übergeht, das Urochrom aber ebenso wie das Urobilin, wie sich leicht nachweisen lässt, Säurecharakter trägt und das Alkali bindet, so wird durch Titration des alkalischen Ausschüttlungswassers mit $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure die Menge des darin enthaltenen Urobilins nicht festgestellt. Das Urochrom muss daher vom Urobilin

1) Der Umstand, dass in einem Alkohol-Chloroformgemisch auch Substanzen sich lösen, die sich in reinem Chloroform nicht lösen, raubt den Versuchen von H. Fischer die Beweiskraft. Fischer fand, dass das Stercobilin mit dem Urobilin nicht ganz identisch ist, da es ausser dem N-haltigen Pyrrholderivat noch einen anderen Körper enthält (Gallensäure oder Stearin). Da Fischer in sein weitläufiges Darstellungsverfahren nicht eine Chloroformextraction eingeschoben hat, sondern mit Alkohol-Chloroform extrahirt, so kann der andere Körper durch Alkohol mitgerissen worden sein.

2) Trotzdem eine gewisse chemische Verwandtschaft zwischen Urobilin und Urochrom besteht, sind sie doch genetisch voneinander verschieden, wie Klemperer (36) nachgewiesen hat. Denn in Fällen von absolutem Choledochusverschluss, in denen das Urobilin im Harn fehlt, ist Urochrom in normalen Mengen im Harn nachweisbar. Zudem ist das Urochrom schwefelhaltig. Und es ist anzunehmen, dass nach Ueberführung des Urochroms in Urobilin durch Aldehyd der in Chloroform unlösliche Rückstand eben diese schwefelhaltigen Componente enthält, was zu bestätigen die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein muss.



getrennt werden. Dieses habe ich in einfacher Weise so gemacht, dass ich die aus Chloroformalkohol bestehende Extractionsmischung verdunsten liess und den Rückstand mit Chloroform aufnahm. Dieses urobilinhaltige Chloroform liess ich wieder verdunsten und löste den Rückstand in einer bestimmten Menge $^1/_{10}$ Natronlauge und titrirte dann mit $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure. Um einen concreten Fall anzuführen, entsprach der Säuregrad von 10 ccm Chloroformalkoholextract 7,2 $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure. In einer anderen Portion von 10 ccm Extract betrug nach dem Verdunsten die Acidität des in Chloroform löslichen Theiles 3,4 $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure und die Acidität des nicht in Chloroform löslichen, mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge aufgenommenen Theiles 3,7 $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure, somit stimmte die Summe der beiden Aciditätsquoten fast vollständig mit der Acidität des Extractes überein. Es ist somit sehr wohl möglich, auf diese Weise titrimetrisch die Urobilinmenge im Harn zu bestimmen.

Ich habe auch versucht, den kupferbehandelten Harn mit einer Aether-Chloroformmischung (2 : 1 Gewichtstheile), wie es von Garrod zur Extraction des durch Ammonsulfat ausgesalzenen Urobilins vorgeschrieben ist, zu extrahiren. Die Alkohol-Aethermischung lässt man verdunsten, der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen (wobei ein geringer Theil des Rückstandes ungelöst bleibt), dann mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge ausgeschüttelt und dann das Ausschüttlungswasser mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge titrirt. Da in die Aether-Chloroformmischung sämmtliches Urobilin übergeht, so lässt sich auch durch eine solche Titration die Menge des Urobilins im Harn bestimmen.

Ich halte es aber für das zweckmässigste, eine bestimmte Menge des kupferbehandelten Harnes so lange mit immer wieder erneuertem Chloroform zu extrahiren, bis das Chloroform nicht mehr gefärbt erscheint beim Vergleich mit ungebrauchtem Chloroform. Die einzelnen Portionen des Chloroforms werden zusammengegossen und im Brutschrank bei 37° oder bei Zimmertemperatur auf ein kleineres Volumen eingeengt. Eine bestimmte Menge des eingeengten Chloroforms wird mit einer bestimmten Menge $^1/_{10}$ Normalnatronlauge ausgeschüttelt und die letztere mit $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure titrirt.

Nun muss festgestellt werden, welcher Urobilinmenge ein bestimmter Aciditätsgrad der $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure entspricht.

Zu dem Zwecke wurden in zuvor genau gewogenen Porzellanschälchen Chloroformextracte von Urobilin im Vacuum bis zur Gewichtsconstante verdunstet[1]). Das so erhaltene Urobilin wurde in $^1/_{10}$ Normalnatronlauge gelöst und mit $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure titrirt. Es zeigte sich, dass 6,2 mg Urobilin einer Acidität von 1,0 $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure entspricht. Die Werthe schwankten zwischen 5,9—6,4.

Somit multiplicirt man die Differenz des zur Lösung des Urobilins benutzten Quantums $^1/_{10}$ Normalnatronlauge und der zur Neutralisation dieses Quantums verbrauchten $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure mit der Zahl 0,0062, um die Urobilinmenge zu bestimmen, die in der $^1/_{10}$ Normal-

1) Die Wägungen wurden im pharmakol. Institut vom Assistenten Dr. Sieburg ausgeführt.



natronlauge gelöst ist. Aus der Menge des Urins und des beim Ausschütteln desselben verbrauchten Chloroformquantums ergiebt sich dann durch eine einfache Rechnung. die Urobilinmenge im Urin.

Was die quantitative Bestimmung des Urobilins für praktische Zwecke anbelangt, so empfehle ich folgende Methode: Der mit Kupfersulfat und 1 Tropfen concentrirter Salzsäure versetzte Harn wird so lange mit Wasser verdünnt, bis kein Urobilinstreifen mehr zu sehen ist. Aus dem Grad der Verdünnung wird die Urobilinmenge bestimmt. Der stärkste Urobilingrad, den ich beobachtete, war 48, während Huber als stärksten von ihm beobachteten Urobilingrad 32 angiebt, welche Zahl er durch Verdünnung des mit Zinkacetatalkohol behandelten Harnes bis zum Verschwinden der Fluorescenz erhielt. Ob das Zufall ist, oder ob vielleicht auch hier die Kupferprobe als überlegen sich zeigt, will ich nicht entscheiden.

Ich habe mir ein graduirtes Röhrchen[1]) anfertigen lassen, bei dem der untere Theil zur Anpassung des Spectroskopes abgeplattet ist, welches mir zur spektroscopischen quantitativen Bestimmung des Urobilins geeignet erscheint.

Ich kann Klinikern und Aerzten den Urobilinnachweis im Harn mit Kupfersulfat und Chloroformextraction angelegentlichst empfehlen. Den Klinikern, weil sie doch in erster Linie Lehrer der Aerzte sind, für Aerzte aber das Einfachste auch das Beste ist. Es ist die Kupfersulfatprobe einfacher als die Zinkacetatprobe, denn eine 10 proz. Kupfersulfatlösung ist bei jedem Arzt zu finden, das Zinkacetat aber gehört nicht zu den verbreiteten Reagentien, und daher wird der so wichtige Urobilinnachweis von der grossen Masse der Aerzte kaum geübt. Und weiter ist die Färbung des Chloroforms für den nicht sehr Erfahrenen leichter zu erkennen, als eine geringe Fluorescenz, und zu den nicht sehr Erfahrenen gehören nicht nur die praktischen Aerzte, sondern auch diejenigen, denen heute in Kliniken und Krankenhäusern die Harnuntersuchungen überlassen wird: die Famuli, Praktikanten und jungen Assistenten. Dass das Kupfersulfat energischer auf das Urobilin einwirkt als die Zinksalze, zeigt der Umstand, dass nach Zusatz einer wässrigen Zinkacetat- oder Zinksulfatlösung zum Urobilinharn das zur Extraction benutzte Chloroform ungefärbt bleibt (siehe Seite 391). Dass aber die Extraction des durch Kupfersulfat freigemachten Urobilins mit Chloroform ein zuverlässigeres und weniger capriciöses Verfahren ist als die Fluorescenzprobe mittels alkoholischer Zinkacetatsuspension, zeigen auf's deutlichste meine Versuche am alkalischen Ausschüttlungswasser (siehe S. 387). Wenn wir aber schon die Fluorescenzprobe anstellen wollen, so empfehle ich auf's dringlichste dort, wo die Probe nicht von vornherein zweifellos positiv ist, das Filtrat mit Chloroform auszuschütteln. Das sich absetzende hellgelblich gefärbte Chloroform zeigte bei meinen Versuchen bei geeignetem Lichtauffall oft noch deutliche grüne Fluorescenz, wo dieselbe am Filtrat nicht sicher nachgewiesen werden konnte. So ausgeführt kann die Fluorescenzprobe an Empfindlichkeit die Kupferprobe

1) Das Röhrchen wird von E. Leitz in Berlin hergestellt.



deshalb erreichen oder gar übertreffen, weil der Alkohol seinerseits auch Urobilin löst und mit dem Chloroform in gewisser Proportion sich mischend, in's Extract bringt. Doch diese erhöhte Empfindlichkeit der Fluorescenzprobe kommt dadurch gegenüber der Kupfersulfatprobe in praxi nicht zu voller Geltung, dass durch das Kupfersulfat das Urobilinogen in kürzester Zeit in Urobilin übergeführt wird (siehe Seite 382), was bei der Zinkacetatprobe nach Hildebrand erst nach 12 bis 14 stündigem Stehen der Mischung erreicht wird, und nach Stokvis erst durch Zusatz von Lugol'scher Lösung.

Die klinische Vergleichsprüfung der wie üblich ausgeführten Zinkacetatprobe mit der Kupferprobe und Extraction mit Chloroform ohne Alkoholzusatz hat ergeben, dass bei einer gleich genauen und durch Erfahrung geschärften Ausführung, bei der die erstere an Empfindlichkeit die zweite oft nicht ganz erreicht. Es wurden dazu Fälle gewählt, wo, wie bei Pneumonie, acutem Gelenkrheumatismus, Kompensationsstörungen des Herzens nach Ausheilung des Anfalles die Urobilinurie von Tag zu Tag abnimmt, um ganz zu schwinden. Da konnte ich beobachten, dass in manchen Fällen der absolut negative Ausfall beider Proben am selben Tage zu constatiren war, in anderen Fällen eine freilich ganz schwache Färbung des Chloroforms bei der Kupferprobe noch ein, zwei oder mehr Tage je nach der Art des Leidens fortbestand, wo die Zinkacetatprobe ohne Chloroformextraction ein negatives Resultat gab. Das Umgekehrte habe ich nicht beobachtet. Durch längere Zeit hindurch bis zur vollen Genesung durchgeführte Urobilinuntersuchungen an derartigen Kranken haben mich dahin belehrt, das entgegen der von Hildebrand geäusserten Ansicht auch ganz schwach ausfallende Urobilinproben mittels der genannten Reagentien keineswegs ins Bereich des Normalen verwiesen werden dürfen, sondern immer auf eine wenn auch unbedeutende Functionsstörung der Leber hinweisen. Denn sonst würde nach Abheilung des Leidens die schwache Urobilinprobe nicht meist nach kurzer Zeit ganz negativ werden, wie nach Pneumonie, Rheumatismus, erfolgreich behandelten Compensationsstörungen des Herzens u. s. w. Wenn bei Compensationsstörungen die starke Urobilinurie in eine schwache oder ganz schwache übergegangen ist, so ist es ein Zeichen einer noch nicht vollständigen Wiederherstellung der Function, wenn die ganz schwache Urobilinurie fortbesteht. Das habe ich in Fällen gesehen, wo nach Wiederaufnahme der Beschäftigung in kurzer Zeit ein Rückfall der Herzstörung eintrat. Wenn wir an einem sonst gesund erscheinenden Menschen eine ganz schwache Urobilinurie constatiren, so dürfen wir natürlich nicht gleich irgend ein klassisches Leiden annehmen, aber eine, wenn auch passagere Functionsstörung der Leber — primärer oder secundärer Art — ist in dem Moment sicher da. Solche Leute dürfen wir nicht, in der Meinung, dass eine nur schwache Urobilinurie nichts Besonderes vorstellt, als vollkommen gesund erklären, sondern müssen sie im Auge behalten, und von Zeit zu Zeit den Urin auf Urobilin untersuchen. Vielleicht ist dann die schwache Urobilinurie eine nur passagere, als Folge eines abusus spirituosorum oder einer anderen Intoxication resp. Autointoxication oder



irgend einer anderen Schädlichkeit[1]). Bleibt dieselbe aber nicht nur bestehen, sondern nimmt bei längerer Beobachtung zu, dann steckt sicher ein vielleicht noch unconstatirbares organisches Leiden dahinter, das aber schliesslich doch, vielleicht nach Jahren an den Tag kommt. Ich verfüge über eine Anzahl derartiger Erfahrungen. Doch auch eine passagere Urobilinurie ist nicht ganz bedeutungslos. Denn ein vollkommen gesunder Mensch kann sich noch so sehr betrinken, und er bekommt doch nicht die geringste Urobilinurie, und wenn sie bei einem anderen nach Alkoholgenuss auftritt, wie ich bei einigen Studenten habe constatiren können, so ist das doch ein Zeichen einer gewissen erworbenen oder constitutionellen Functionsuntüchtigkeit des Leberparenchyms. Eine schwache Urobilinurie beim Kranken darf doch wohl ebensowenig ignorirt werden wie eine schwache Albuminurie, und geben wir auf den Kranken sorgsam acht, der nur zeitweise eine schwache Albuminurie hat, so sollen wir dasselbe auch bei Kranken thun, die vorübergehende Urobilinurie haben, wenn auch eine zu Urobilinurie führende Erkrankung gerade nicht nachweisbar ist.

Anmerkung: Nach Schluss meiner Arbeit bin ich bekannt geworden mit einer Arbeit Stokvis': „Die Bedeutung der Biuretreaction im Menschenharn" in der Zeitschrift für Biologie, 1896, Bd. 34. Dass ich diese Arbeit bislang übersehen hatte, ist wohl zu entschuldigen, da Salkowski in seiner das gleiche Thema behandelnden Arbeit (1897) die Bogomoloffsche Arbeit auch nicht citirt. Stokvis hat, wie auch Salkowski, die Beobachtung gemacht, dass einige Harne die Biuretreaction nach Zusatz von Alkali und einigen Tropfen verdünnter Kupfersulfatlösung geben, und kommt zum Schluss, dass es sich nie um Peptone, sondern immer um Urobilin handelt. Auch den von Bogomoloff angegebenen Modus, den Harn mit starker Kupfersulfatmenge ohne Alkali zu versetzen, hat Stokvis nachgeprüft und gefunden, dass so behandelte Harne trübe werden und einen grünbraunen Bodensatz geben. Das Filtrat zeigte nach Alkalizusatz eine carmosinrothe Farbe und nach Verdünnung ging sie ins Hellrothe über (Biuretreaction) und zeigte den Absorptionsstreifen des Urobilins. Der abfiltrirte Bodensatz war braungrünlich, löste sich in Kalilösung mit intensiver rosa Farbe und zeigte einen starken Absorptionsstreifen. Auch Stokvis meint fälschlicherweise, dass es sich um eine Urobilinkupferverbindung handelt. Die wässerige Lösung des aus dem Urin durch Ammonsulfat gefällten Urobilins giebt, mit Kupfersulfat versetzt, einen Niederschlag, und die von dem Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit giebt beim Versetzen mit Kalilösung eine intensive dunkelblau violette Farbe, bei entsprechend starker Verdünnung wird sie rosa. Wird die vom Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit mit Kupfersultat und Chloroform versetzt, so färbt sich das Chloroform orangegelb, und giebt bei entsprechender Verdünnung auch eine Rosafärbung. Wenn auch nicht ganz leicht, so löst sich das Filtrat doch in destillirtem Wasser, an der sich die Biuretreaction anstellen lässt. Die Kupferurobilinlösung giebt mit Zinkchlorid mit Ammoniakzusatz keine Fluorescenz (vergl. das von mir auf Seite 373 Gesagte). Diese Angaben Stokvis' decken sich nur zum Theil mit den meinigen. Stokvis hat zudem den mit Kupfersulfat versetzten Harn nicht direkt mit Chloroform ausgeschüttelt, und vertritt die wohl unhaltbare (vergl. S. 390) Meinung, dass es sich um eine Kupferverbindung des Urobilins handele.

1) Ich habe in letzter Zeit 2 leichtere und 1 schwereren Fall von Nierenbeckenleiden und 1 Fall von Bursitis beobachtet, wo Urobilinurie vorhanden war, um nach kurzer Zeit mit der Besserung des Grundleidens zu schwinden. Es dürfte sich um eine toxisch-infectiöse Coaffection der Leber gehandelt haben.



Zusammenfassung.

1. Die Untersuchung des Harnes auf Urobilin ist von hoher semiotischer Bedeutung, auch wenn die nachgewiesene Urobilinmenge nur sehr gering ist.
2. Zum qualitativen Nachweis eignet sich als einfachstes und sicherstes Verfahren die Chloroformextraction des mit concentrirter Kupfersulfatlösung versetzten Harnes, wobei das Chloroform eine charakteristische Färbung annimmt und einen Urobilinstreifen erkennen lässt.
3. Durch das Kupfersulfat in genügender Menge wird das Urobilinogen in kürzester Zeit in Urobilin übergeführt.
4. Formaldehyd und Dimethylamidobenzoldehyd (Ehrlich'sches Reagens) behindern die Ueberführung des Urobilinogens in Urobilin.
5. Zur quantitativen Bestimmung des Urobilins eignet sich für praktische Zwecke die Verdünnung des kupferbehandelten Harnes so lange, bis der Urobilinstreifen schwindet. Für klinische Zwecke eignet sich das Titriren mit $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure einer Lösung von Urobilin in $^1/_{10}$ Normalnatronlauge, welches als Trockenrückstand nach dem Verdunsten des Chloroformextractes zurückbleibt. Die Mengendifferenz der zur Lösung benutzten $^1/_{10}$ Normalnatronlauge und der zur Neutralisation benutzten $^1/_{10}$ Normalnatronlauge wird mit 0,0062 multiplicirt, um die Urobilinmenge zu erhalten.
6. Im Chloroformextract des kupferbehandelten Harnes ist keine Kupferverbindung, sondern das native Urobilin enthalten.

Literatur.

1) Jaffé, Virchow's Archiv. 1869. Bd. 47.
2) Vanlair und Masius, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1871.
3) Maly, Ebenda. 1871.
4) Garrod und Hopkins, Journ. of physiol. 1896. Vol. XX.
5) Vierordt, Zeitschr. f. Biol. 1873. Bd. 9.
6) F. Müller, Verhandl. d. schlesischen Gesellsch. f. vaterländ. Kultur. 1892.
7) Hoppe-Seyler, Virchow's Archiv. 1891. Bd. 124.
8) Fudakowski, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1869.
9) C. Gerhard, Wiener med. Wochenschr. 1877. — Berliner klin. Wochenschr. 1878. S. 37.
10) Dick, Archiv f. Gynäkol. 1884. Bd. 23.
11) E. v. Bergmann, Volkmann's Beiträge.
12) Piloty, cit. nach Fischer.
13) H. Fischer, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1911. Bd. 73.
14) Neubauer, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München. 1903.
15) D. Gerhard, Ueber Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Icterus. Diss. Berlin 1889. — Zeitschr. f. klin. Med. 1897. Bd. 32.
16) Beck, Wiener klin. Wochenschr. 1895. No. 35.
17) Riva, Policlinico. 1894. 14.
18) Hildebrandt, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59. — Münch. med. Wochenschr. 1909. 14/15.



19) Huber, Med. Klinik. 1910. 2.
20) Fromhold, Ueber Urobilin. Diss. Moskau 1912 (russisch).
21) Brugsch und Retzlaff, Diese Zeitschr. 1912. Bd. 11.
22) Eppinger, Ziegler's Beiträge. Bd. 31 u. 33.
23) Abramow und Samoilowicz, Virchow's Archiv. Bd. 177 u. 181.
24) Brugsch und Joshimoto, Diese Zeitschr. Bd. 8.
25) Fischler, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 47. — Münch. med. Wochenschr. 1908.
26) Fromhold und Nersessoff, Diese Zeitschr. 1912. Bd. 11.
27) Herscher, Origine rénale de l'urobilinurie. Thèse de Paris. 1902.
28) Ehrlich, Die med. Woche. 1901. 15.
29) Charnas, Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 20.
30) Schlesinger, Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 32.
31) Bogomoloff, St. Petersburger med. Wochenschr. 1882.
32) Pröscher, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 31. — Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 49.
33) Salkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1897.
34) Gamgee, Physiol. Chemie d. Verdauung. 1897.
35) Braunstein, Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 4.
36) Klemperer, Berliner klin. Wochenschr. 1903.



XXIII.

Aus dem Institut für allgemeine Pathologie an der Kaiserlichen Moskauer Universität.

Zur Frage nach den Veränderungen der Herzthätigkeit und des Blutkreislaufs bei acutem Lungenödem.

Von

Dr. med. **A. M. Kotowschtschikow,**

Ordinator am Jausa-Krankenhaus in Moskau.

(Hierzu Tafeln IV—X.)

I. Einleitung.

Vorliegende Arbeit wurde zu dem Zweck unternommen, zur Aufklärung der Ursachen und des Mechanismus des Zustandekommens des acuten Lungenödems nach Kräften beizutragen. Obgleich dieser im höchsten Grade gefahrdrohende pathologische Process bei Weitem keine Seltenheit ist, und sowohl klinische Beobachtungen als experimentelle Untersuchungen in Bezug auf diese Frage vorhanden sind, kann die Aetiologie und die Pathogenese des acuten Lungenödems beim Menschen für alle Fälle dieses Processes noch nicht als völlig aufgeklärt betrachtet werden.

Wie bekannt, tritt das Lungenödem als acutes, chronisches oder periodisches auf.

Beim acuten Oedem entwickeln sich die Krankheitserscheinungen sehr rasch, zuweilen so rasch, dass der Kranke, der sich bis dahin ganz wohl gefühlt hatte, im Laufe weniger Minuten erstaunliche Veränderungen gewahren lässt; es stellt sich plötzlich ein peinliches Gefühl von Brustbeklemmung und fortwährend anwachsende Athemnoth ein, das Gesicht wird blass oder cyanotisch, die Halsvenen schwellen an; oft bedeckt kalter Schweiss Gesicht und Körper. Die Athmung ist rasch und erschwert, der Puls beschleunigt, gewöhnlich gross und voll, in anderen Fällen jedoch beschleunigt, aber schwach. Die Vesiculärathmung ist durch feuchtes, kleinblasiges Rasseln (pluie de râles fins der französischen Autoren) ersetzt, welches bald von grossblasigem, lautem Rasseln, das in den Bronchien entsteht, übertönt wird. Die Lungengrenzen sind erweitert, bei der Percussion wird in Folge der starken Erweiterungen der Lungen ein etwas tympanitischer Ton erhalten (percussion paradoxale, Hertz, Huchard), der im weiteren Verlaufe gedämpft erscheint. Ein heftiger, anfänglich trockener und eigenthümlicher Husten wird im weiteren von reichlicher Secretion einer schaumigen farblosen, oder rosa-rothen Flüssigkeit begleitet. Bei starker Hyperämie der Lungen sind Streifen von Blut derselben beigemischt. Die beim Oedem ausgehustete Flüssig-



keit gerinnt beim Kochen und beim Zusatz von Salpetersäure; Essigsäure bewirkt leichte Trübung. Das Mikroskop zeigt in dem Auswurf eine grössere oder geringere Anzahl von rothen Blutkörperchen und wenige Leukocyten. Temperaturerhöhung wird nicht beobachtet.

In Fällen, welche mit Genesung endigen, wird das Secret, sobald es sich gebildet, ausgehustet, die Transsudation hört nach und nach auf, und nach einigen Stunden, zuweilen erst nach einigen Tagen, schwindet die Athemnoth, das Rasseln nimmt ab und der Kranke erholt sich.

Bei tödtlichem Ausgang dagegen treten rasch Asphyxieerscheinungen ein: Delirium, Zuckungen in den Muskeln, Trachealrasseln, unfreiwilliger Abgang von Fäces und Urin.

Der Kranke stirbt unter Erscheinungen oberflächlichen schwachen Athmens, wobei der Puls äusserst beschleunigt und schwach, der Körper kalt, und mit kaltem, klebrigem Schweiss bedeckt ist.

Ein noch rascher eintretender Tod in Folge von Erstickung durch grosse Mengen sich in die Alveolen ergiessender Flüssigkeit wird Apoplexia pulmonum serosa genannt.

Beim chronischen Lungenödem verlaufen die Erscheinungen viel mässiger. Der Kranke klagt über ein Gefühl von Druck in der Brust und etwas Athemnoth, welche bei der Körperbewegung nachlassen oder sich auch steigern kann. Ein mehr oder weniger starker Husten ist von schaumigem Auswurf begleitet, oder auch nicht. Die bei der Auscultation und Percussion der Brust erhaltenen Erscheinungen sind den beim acuten Oedem auftretenden ähnlich, nur mit dem Unterschied, dass die Dämpfung schärfer ausgedrückt, das Rasseln dagegen schwächer ist und weniger häufig vorkommt.

Der chronische Verlauf wird zuweilen von Exacerbationen unterbrochen, welche unter Erscheinungen verstärkter, von Albuminurie begleiteter Diurese nachlassen.

Unter periodischem Oedem versteht man eine Reihe acuter Anfälle, welche in gewissen Zwischenräumen, unter dem Einfluss irgend welcher Ursachen sich wiederholen.

Am häufigsten wird es bei Klappenfehlern der Aorta, bei Arteriosklerose und chronischer Nephritis beobachtet.

Verbreitetes acutes Lungenödem erstreckt sich gewöhnlich auf beide Lungen, ist aber zuweilen auch einseitig.

In Bezug auf die Aetiologie des Lungenödems weisen die Autoren darauf hin, dass die Krankheitsprocesse, bei denen das Auftreten des acuten allgemeinen Lungenödems beim Menschen beobachtet wird, sehr verschiedenartig sind. Vor Allem verdienen Erwähnung die Krankheiten des Herzens, sodann diejenigen der Gefässe, darunter die Arteriosklerose; besonders oft wird acutes Lungenödem bei Sklerose der Aorta beobachtet; im Weiteren kommen die Erkrankungen der Nieren, insbesondere Nierencirrhose, in Betracht. Auch Erkrankungen der Lungen und der Pleura geben Anstoss zur Entwicklung von Lungenödem; darunter wird durch Diplokokken, Streptokokken, öfters auch durch den Pestbacillus hervorgerufene Pneumonie, nicht selten von all-



gemeinem acutem Lungenödem begleitet, in den zwei letzten Fällen gewöhnlich mit letalem Ausgang. Die Miliartuberculose, das Carcinom, der Echinococcus der Lungen, sowie Embolien der Lungenarterien können in ihrem Verlaufe zu Lungenödem führen. Sklerose der Lungen sowie Aktinomykose und Aspergillose derselben können die Veranlassung zu Anfällen von Lungenödem (in Gestalt nächtlicher asthmatischer Anfälle) werden.

Zuweilen entwickelt sich Lungenödem im Verlaufe pleuritischer Exsudate. Es sind auch zahlreiche Fälle von Lungenödem nach der Punction pleuritischer Exsudate beschrieben worden. Seltener erscheint als Ursache von Lungenödem eine plötzliche Occlusion der grösseren Luftwege, wie z. B. acute Laryngitis bei Kindern, Diphtherie der oberen Luftwege, Keuchhusten, Eindringen von Fremdkörpern in die Luftröhre und die Bronchien — das sogen. Aspirationsödem. Uebrigens, da auf rasche Occlusion der Luftröhre oder der grösseren Bronchien gewöhnlich nur Hyperämie und Hämorrhagie der Lungen folgt, so müssen zur Bildung eines Oedems neben der Aspiration auch noch andere Umstände einwirken. Zuweilen entwickelt sich Lungenödem im Verlaufe von acuten und chronischen Lungenhyperämien, welche durch Beschädigung der Nervenbahnen, z. B. Durchschneidung oder Quetschung der N. vagi, hervorgerufen sind.

Die französischen Autoren halten das Entstehen von Lungenödem in Folge von vasomotorischen Störungen reflectorischen Charakters für möglich. Zuweilen sind organische Erkrankungen des Nervensystems von Lungenödem begleitet, wie dies z. B. bei Tabes, im Verlaufe von aufsteigender subacuter Myelitis beobachtet worden ist, wobei als Ursache der Entstehung des Oedems in diesen Fällen eine directe Erkrankung des Centrums der Lungenvasomotoren angesehen wird.

Im Bereiche der psychischen Erkrankungen entsteht Lungenödem nicht selten bei an Wasserscheu und Anfällen von Säuferwahnsinn leidenden Kranken, besonders wenn mit ihnen brutal verfahren wird, wenn sie z. B. mit Stricken gebunden werden.

Zur Zeit von Epidemien acuter exanthematischer Krankheiten: Scharlach, Masern, Pocken, Rose u. A., kommen zuweilen schwere atypische Formen derselben mit wenig ausgeprägtem Ausschlag, aber mit schwerer Erkrankung der Athemwerkzeuge vor, die in Folge von Entstehung eines Lungenödems nicht selten mit dem Tode endigen.

Es sind Fälle von acutem Lungenödem beschrieben worden, welches sich im Verlaufe von Abdominaltyphus, Cholera, besonders aber Grippe und Rheumatismus entwickelt hatte. In diesen Fällen wurde bei solchen Kranken auch ein Nierenleiden (interstitielle Nephritis) oder Erkrankung der Aorta beobachtet.

Alkoholismus, Gicht und puerperale Erkrankungen erscheinen als prädisponirende, die Entstehung von acutem Lungenödem veranlassende Momente, da solche Kranke gewöhnlich auch Nierenleiden von chronischem Charakter aufweisen. Diesen letzteren und der sie begleitenden Druckerhöhung in den Gefässen weisen die französischen Autoren eine der ersten Stellen im Zustandekommen des acuten Lungenödems an.

Eine gewöhnliche Erscheinung ist das Lungenödem in der agonalen Periode bei chronischen Krankheiten verschiedener Art, sowie bei schweren allgemeinen Infectionen.

Ein besonderes Interesse wird in letzter Zeit dem bei acuten Vergiftungen sowohl localen als allgemeinen Charakters entstehenden Lungenödem zugewandt. Beobachtungen an Menschen und Versuche an Thieren haben gezeigt, dass das Einathmen von Chlordämpfen, Salpetersäure, Kohlenoxyd, Blausäure, Aether, Chloroform tödtliches acutes Lungenödem hervorrufen kann. Durch das Blut in die Lungen gerathenes Chloralhydrat, Morphium, Muscarin, Jod, $Ag\,NO_3$ u. A. können auch die Veranlassung zum Zustandekommen von Lungenödem werden. Zu derselben Reihe von Intoxicationsödemen ist das sogen. idiopathische Lungenödem zu rechnen, welches gleich dem acuten Oedem der Stimmritze, dem Nesselfieber, dem umschriebenen Oedem der Haut und Schleimhäute, in den meisten Fällen ein Symptom entweder von exogener Intoxication oder von Autointoxication bildet.

II. Kurzer Ueberblick über die Entwicklung der Ansichten über die Pathogenese des acuten Lungenödems.

Die bei weitem grösste Anzahl der experimentellen Arbeiten in dieser Frage gehören deutschen Forschern; die ersten Arbeiten, namentlich die von Welch (1), Grossmann (2), zum Theil von v. Basch (3) schreiben den im kleinen Blutkreislauf entstehenden mechanischen Störungen die Hauptrolle im Zustandekommen des acuten Lungenödems zu. Der bekannte, in seiner unter Cohnheim's Anleitung ausgeführten und im Jahre 1878 erschienenen Arbeit beschriebene Versuch mit Zerquetschung der Muskeln des linken Ventrikels leitete Welch zu der Ansicht, dass ein jedes acutes Lungenödem, sowohl ein idiopathisches, als auch ein bei irgend einem krankhaften Zustande des Organismus erscheinendes, als Resultat einer Lähmung oder eines Schwachwerdens des linken Ventrikels bei unveränderter Kraft und Arbeit des rechten entsteht; dieser Ansicht traten auch einige Kliniker, wie z. B. Fraentzel (4), Strümpell (5), Cantilena-Paolo (6) u. A., bei. In einer Reihe seiner Arbeiten bestätigt Grossmann die von Welch gezeigte experimentelle Thatsache, giebt ihr aber eine andere Deutung, zu welcher ihn seine Untersuchungen über das Muscarin geleitet haben. Indem er durch intravenöse Injection dieses Mittels Lungenödem mit Stauungserscheinungen im Gebiete beider Hälften des Lungenkreislaufs erhielt, bemerkte er zugleich, dass das Muscarin krampfhafte Erscheinungen am Herzen, insbesondere am linken Ventrikel, hervorruft. Daraus zog Grossmann den Schluss, dass in seinen Versuchen als Ursache der Entwicklung von Transsudation in das Gewebe und in die Luftwege der Lungen nicht die Lähmung des linken Ventrikels, sondern die Verringerung der Capacität desselben, und die dadurch hervorgerufene Stauung und Erhöhung des Blutdrucks in der linken Vorkammer, die auf die entgegengesetzte Seite bis zum rechten Ventrikel selbst übertragen werden, d. h. im ganzen kleinen Kreislauf zu Tage treten, erscheinen. Auch in Bezug auf Welch's Versuch hält Grossmann für die wahrscheinlichere Erklärung des dabei



zu Stande gekommenen Lungenödems nicht die Lähmung des linken Ventrikels, sondern auch eine zeitweilige Capacitätverringerung desselben, welche als Resultat der mechanischen Einwirkung auf die Ventrikelwände erscheint. Eine ähnliche Erklärung von Welch's Versuche hatte vor Grossmann Sahli (7) vorgeschlagen; doch konnte Sahli selbst, bei der Benutzung von Welch's Verfahren, Lungenödem bei Hunden nicht hervorrufen. Zur Anerkennung der Verringerung der Capacität der linken Herzkammern als Ursache des Lungenödems gelangte er auf Grund seines Versuchs mit theilweisem Zusammenklemmen des linken Vorhofs, eines Verfahrens, welches unter seinen Händen recht oft positive Resultate lieferte.

Eine von Sahli in der Berner Klinik unternommene Untersuchung der Protokolle der Obductionen an Herzkrankheiten Gestorbener scheint den Gedanken, dass die Verringerung der Capacität der linken Herzkammern zur Entwicklung von Lungenödem führt, bestätigt zu haben. In solchen Fällen von Herzkrankheiten — z. B. Insufficienz der Aortaklappen, wenn in Folge von Blutüberfüllung des linken Ventrikels relative Insufficienz der Bicuspidalklappe eintrat und dafür zeugte, dass sogar eine erweiterte Herzkammer der in dieselbe eintretenden Blutmenge nicht genügt, wurde bei der Leichenöffnung Lungenödem constatirt. Dessen Zustandekommen schreibt Sahli in diesen Fällen dem Umstande zu, dass unter den gegebenen Bedingungen bei einer jeden Contraction des Herzens Regurgitation des Blutes in den linken Vorhof eintritt, was seinerseits zur Stauung und Druckerhöhung im Gebiete der Lungenarterie und darauffolgendem Lungenödem führte. Doch werden solche Bedingungen jedenfalls nicht oft beobachtet, und folglich komme auch durch Stauung hervorgerufenes Lungenödem beim Menschen selten vor; in Uebereinstimmung mit der von Welch ausgesprochenen Ansicht würde Sahli's Meinung nach ein pathologisches Lungenödem niemals vorkommen.

Bei seinen gelungenen Versuchen mit der Zerquetschung des linken Ventrikels beobachtete Löwitt (8) Zustandekommen von Lungenödem; ausserdem bestätigt er Sahli's und Welch's Angaben darüber, dass es in den Versuchen mit Zuklemmung der Aorta nur dann gelingt, Lungenödem zu beobachten, wenn Druckerhöhung sowohl in der Lungenarterie als im Atrium sin. erhalten wird, d. h. wenn Stauung, wie am Anfang, so auch am Ende des kleinen Blutkreislaufs und dabei für eine gewisse ziemlich lange Zeit sich einstellt. Trotz dieser Versuche entsteht nach Sahli's und Löwitt's Meinung Lungenödem beim Menschen meist als Resultat von Veränderungen der Gefässwände der Lunge, gleichviel, ob entzündlichen im weiteren Sinne dieses Wortes, toxischen oder bakteriellen Ursprungs. Dagegen sind die mechanischen Momente oder, anders gesagt, die dem Blutkreislauf entgegengestellten Hindernisse, mit deren Hülfe es in den Experimenten an Thieren gelungen ist Lungenödem hervorzurufen, so gross, dass es nicht nur Sahli und Löwitt's, sondern auch Welch's Ansicht nach unmöglich ist, in der Pathologie des Menschen etwas Aehnliches anzutreffen. Sahli und Löwitt sind der Meinung, dass die Theorie der mechanischen Entstehung des acuten Lungenödems zurück-

treten muss, und die toxisch-infectiöse in den Vordergrund gestellt zu werden verdient, nämlich die Vergiftung des Organismus durch Gifte endo- oder exogenen Ursprungs, welche zur oben erwähnten Veränderung der Gefässwände führt. Die kymographischen Daten der Versuche mit Injection von Essigäther gaben Löwitt Veranlassung zu der Behauptung, dass das mechanische Moment der Venenstauung an der Verursachung des Lungenödems keinen Antheil nimmt in diesen Fällen; nach der Injection von essigsaurem Aether fällt der Druck sowohl in der Art. pulmon. als auch im Atr. sin. und in der Aorta. Die von Sahli und Löwitt mit Muscarin angestellten Controlversuche unterscheiden sich scharf von den von Grossmann erhaltenen Thatsachen in Bezug auf das Vermögen dieses Giftes, Lungenödem hervorzurufen, und bestätigten auch in vielem nicht die von diesem Autor angegebenen hämodynamischen Bedingungen, die sich unter dem Einfluss der Muscarinvergiftung im kleinen Blutkreislauf entwickeln sollen; selbst das Vorhandensein einer Contractur des linken Ventrikel ist Löwitt's Ansicht nach nicht sicher festgestellt.

Die relativ unlängst erschienenen Arbeiten von Winkler (9) und v. Zeissl (10), die, wie auch Grossmann's Arbeiten, aus v. Basch's Laboratorium hervorgegangen sind, geben dieselben Schlüsse und Ansichten über die Pathogenese des acuten Lungenödems wie Grossmann's Untersuchungen.

Die Resultate ihrer Experimente sind den Thatsachen Grossmann's so ähnlich, obgleich die Autoren mit ganz verschiedenen Substanzen experimentirten — Winkler arbeitete mit Amylnitrit, v. Zeissl mit Jodlösung in Natriumjodid —, dass nicht nur dieselben Druckverhältnisse im kleinen Blutkreislauf — Druckerhöhung im linken Atrium mit Uebertragung derselben bis zum rechten Ventrikel — sondern auch dieselben Veränderungen im linken Ventrikel, dieselbe Contractur, welche die Autoren bei Versuchen per visum constatirten, erhalten wurden; nur fügt Zeissl zu Grossmann's Deutung der Pathogenese des Lungenödems als begünstigendes Moment mögliche Veränderungen des Blutes und der Gefässwände unter dem Einfluss der Jodlösung bei.

Somit kehrten Winkler und v. Zeissl, Letzterer mit dem soeben erwähnten Zusatz, zur mechanischen Theorie der Entstehung des acuten Lungenödems zurück.

Unter den russischen Autoren gelangt Dr. Th. Alexandrow (11) auf Grund seiner Versuche, hauptsächlich mit Obturation der Cavität des linken Ventrikels, ebenfalls zu dem Schluss, dass als Ursache des allgemeinen durch Stauung verursachten (mechanischen) Lungenödems die verminderte Kraft des linken Ventrikels erscheine; das verminderte Saugvermögen dieses letzteren in Folge der Verkleinerung seiner Capacität stellt er der Ventrikelparese in Welch's Sinne ganz gleich. Somit stimmt Alexandrow mit diesem Autor in seiner Deutung der Entstehung des Oedems überein.

Während unter den deutschen Forschern die einen, sich auf ihre Versuche stützend, die Hauptrolle in der Entstehung des Lungenödems mechanischen Momenten, der Abschwächung des linken Ventrikels und der darauffolgenden Blutstauung in den Gefässen des kleinen Blut-



kreislaufs zuschreiben, die andern nicht nur die prävalirende Bedeutung dieser Factoren im Zustandekommen des Oedems, sondern zuweilen ihr Vorhandensein selbst ableugnen und für die Ursache desselben die Veränderung der Permeabilität der Gefässwände, hauptsächlich unter dem Einflusse toxischer und entzündlicher Agentien, halten, geben die französischen Gelehrten eine andere Erklärung der Entstehung des acuten Lungenödems beim Menschen ab, welche sie hauptsächlich auf klinische Beobachtungen und anatomo-pathologische Thatsachen gründen, da sie über eine weit geringere Anzahl experimenteller Untersuchungen, mit denen sie ihre Ansichten stützen könnten, gebieten.

Huchard (12) war der erste, der vom angioneurotischen Charakter des Lungenödems sprach, und die Entstehung dieses letzteren einem Entzündungsprocess in der Aorta, einer Periaortitis und basalen Pericarditis zuschrieb. Indem diese Krankheitsprocesse den cardio-pulmonalen Plexus reizen, und sogar entzündliche Veränderungen in dessen Verzweigungen hervorrufen, begünstigen sie das Zustandekommen eines reflectorischen Reizes der Lungenvasomotoren und dieser bedingt eine Gefässerweiterung von rascher Blutüberfüllung, welche zur Transsudation führt. Zugleich nimmt Huchard im Gegensatz zu den deutschen Forschern an, dass ausser der Erweiterung der Lungengefässe, welche als Folge vasomotorischer Störungen auftritt, als zweites die Entstehung des Lungenödems begünstigendes Moment die Insufficienz des rechten Herzens anzusehen sei. „L'oedème aigu du poumon est souvent précédé par l'abaissement considérable de la tension aortique et par l'énorme et subite augmentation de la tension pulmonaire. Contre celle-ci le ventricule droit lutte et s'hypertrophie, et tant qu'il peut lutter, l'inondation oedémateuse du poumon est prévenue; mais sa force vient-elle à faiblir subitement pour une cause ou pour une autre, alors l'oedème aigu du poumon survient avec une grande rapidité. De sorte que ce n'est pas l'insuffisance du ventricule gauche, qu'il faut incriminer, mais celle du ventricule droit."

Jaccoud (13), Vinay (14), Tonnel (15), Brouardel 16), Debove (17), und besonders Dieulafoy (18) finden einen Connex zwischen Erkrankungen der Nieren und dem acuten Lungenödem, und schreiben letzteres der Toxämie renalen Ursprungs zu; als Bestätigung dieser Ansicht führen sie zahlreiche klinische Beobachtungen, aber keine einzige experimentelle Thatsache an.

Welches ist nun der Mechanismus, mit dessen Hülfe die Intoxication das Lungenödem hervorruft? Tonnel (1897) hält letzteres für das Resultat „d'une simple inhibition vaso-motrice attribuable aux poisons qui ne sont pas éliminés hors de l'organisme."

Merklen (19) stellt das im Verlaufe einer chronischen interstitiellen Nephritis erscheinende Lungenödem in eine Reihe mit den urämischen Erscheinungen, z. B. mit dem Gehirnödem. In dem von ihm beschriebenen Falle war mikroskopisch eine starke Veränderung des Myocardiums constatirt worden. Die Entwicklung dieser Myocarditis sowie auch des Lungenödems schreibt Merklen einer Niereninsufficienz zu. In Anbetracht dessen, dass im Verlaufe der ganzen Beobachtung bis zum Tode, welcher



plötzlich während des dritten Anfalls von Lungenödem eintrat, Asystolie nicht entstanden war, hält er es nicht für möglich, dieser Myocarditis in der Entstehung des Lungenödems in diesem Falle irgend eine Bedeutung zuzuschreiben.

Debove nimmt das Vorhandensein von Lungenödem bei Herzkranken ohne Erkrankung der Nieren an und stimmt in seiner Erklärung des Mechanismus seiner Entstehung mit Huchard überein. Renault (20) spricht den Gedanken aus, dass „certains régimes d'intoxication habituelle, d'autointoxication le plus souvent, mettent le système vasculaire en imminence d'oedème."

Im Jahre 1900 schlugen Masius (21) und Teissier (22) auf dem internationalen medicinischen Congress in Paris eine gemischte Theorie der Entstehung des acuten Lungenödems vor. Vordem, im Jahre 1898, hatte Fouineau (23) in seiner der Lehre vom Lungenödem gewidmeten Dissertation auf die drei Momente hingewiesen, aus denen auch Teissier seine Theorie aufbaut, stellt aber zwischen ihnen keinen so engen zeitlichen Connex auf, wie letzterer. Die von Masius aufgestellte Theorie zeichnet sich nicht durch eine so grosse Bestimmtheit, wie die von Teissier aus und betrachtet zugleich das Entzündungs- und das Stauungsödem, wobei Masius als Hauptmoment des Zustandekommens eines Lungenödems, welchen Ursprungs es auch sei, die Veränderung der Durchgängigkeit der Gefässwände ansieht. Bei Nierenerkrankungen hält er ein Oedem für ein Stauungsödem, während ein toxisches Oedem seiner Ansicht nach nur im Bereiche des Experiments bekannt sei (ref. nach Chemery).

Teissier's Theorie, der auf dem erwähnten Congress die meisten französischen Autoren beitraten, stellt die Synthese der bis dahin vorhanden gewesenen Deutungen der Pathogenese des Lungenödems vor. „L'oedème aigu se conçoit comme la conséquence habituelle d'un processus pathogénique complexe, dans lequel l'infection prépare le terrain; des désordres nerveux et mécaniques surviendraient en seconde ligne pour aboutir à l'inondation séreuse extra- et intraalvéolaire", wie Teissier seine Ansicht über die Entstehung des Lungenödems formulirt. Er meint, dass eine Infection oder Intoxication eine nothwendige und prävalirende Bedingung für die Entwickelung eines Lungenödems sei, wie das seiner Ansicht nach aus dem Vorkommen vieler Oedeme von toxischem medicamentösem Charakter und auch aus den Experimenten von Grossmann, Sahli, Chatin und Guinard (24) und Winkler erhellt. Eine Reihe anderer Versuche von Grossmann, Winkler und auch von Welch, Basch, Löwit weist darauf hin, dass die Bedeutung auch des mechanischen Moments der Störung des Blutumlaufs im pulmocardialen Apparat, die von Veränderung der Gefässwände begleitet ist, zugelassen werden muss. Doch ausser diesen zwei Momenten ist nach Teissier noch ein drittes an der Entstehung des acuten Lungenödems theilnehmendes in Betracht zu ziehen, nämlich Störungen nervösen Charakters und zwar reflectorische Reize, die meist vom Gebiet der Verzweigungen des N. pneumogastricus und des cardialen Plexus (oder automatischen Ganglien — des ganglions automoteurs), doch auch von



anderen Stellen, sogar von sehr weit vom pulmocardialen Apparat (Magen, Darm, psychische Sphäre) gelegenen ausgehen und auf das vasomotorische Centrum und auf die Vasodilatatoren der Lunge einwirken, in Folge dessen Blutüberfüllung der Lungengefässe und Transsudation stattfindet.

Ausser den oben erwähnten Veränderungen der Gefässwände giebt Teissier auch Veränderungen Seitens des Blutes zu, wobei diese bei der Bildung von Transsudationen in das Lungengewebe und in die Alveolen vielleicht sogar eine beständige Bedingung sind.

Teissier bekräftigt seine Theorie durch eine Reihe von Versuchen, die er gemeinschaftlich mit Guinard ausführte. In den Versuchen zum Beispiel mit der Injection von salicylsaurem Methyl, welches starkes Lungenödem hervorrief, konnten Teissier und Guinard Constanz der Druckerhöhung im Atrium sin. während der Entwickelung des Oedems nicht constatiren. Zuweilen fiel hier sogar der Druck. Dagegen stieg er in der A. pulmon. dabei beständig. Das Fehlen von Druckerhöhung in den Kammern des linken Herzens und die Druckerhöhung in denjenigen des rechten veranlassen Teissier und Guinard Grossmann's Ansicht über den Spasmus des linken Ventrikels als eines die Entwickelung von Lungenödem begünstigenden Moments zu verwerfen und als solches im Verein mit Fraentzel und Welch die Insufficienz des linken Ventrikels anzunehmen.

Im Jahre 1905 schlug Josué (25) für einige Fälle von Lungenödem seine Theorie suprarenaler Vergiftung (Théorie surrénale) vor. Sich darauf stützend, dass acutes Lungenödem am meisten solche Personen bedroht, bei denen der arterielle Druck erhöht ist, und die zugleich Erscheinungen von Atheromatose der Aorta oder interstitielle Nephritis oder beide Erkrankungen zugleich aufweisen, schreibt er sowohl die Druckerhöhung als auch die Atheromatoseerscheinungen und die Entstehung des Lungenödems der Hypersecretion der Suprarenaldrüsen zu. „L'autointoxication chronique par l'adrénaline", sagt Josué, „a une conséquence fonctionelle: l'augmentation de la tension artérielle et une conséquence anatomo-pathologique: l'athérome artériel." Josué's eigene Versuche haben gezeigt, dass bei Kaninchen intravenöse Injection von Adrenalin fast immer von einem typischen Anfall von Lungenödem gefolgt ist.

Bouchard und Claude (26) bestätigen diese Thatsache. Diese Versuche erlauben Josué, Bouchard und Claude den Schluss zu ziehen, dass das Lungenödem nicht mit dem Uebergang der Entzündungsprocesse der Periaortitis auf die Nervenfasern des Herzplexus verbunden ist, wie Huchard meint, sondern sowohl das Lungenödem (l'accident aigu, wie sich die Autoren ausdrücken), als auch die chronische Erkrankung (Atheromatose der Gefässe) Folgen einer und derselben Autointoxication sind. Nur ist im ersten Falle „la substance toxique est jetée dans la circulation à dose massive", im zweiten — d. h. bei der Entwickelung der Atheromatose — „à petites doses souvent répetées". „En résumé, l'hypertension, l'athérome, l'oedème aigu du poumon résultent d'une hyper-



sécrétion des capsules surrénales.“ Als Bestätigung dieser Ansicht kann die Hyperplasie der Nebennieren dienen, welche von Vaquez (27), Aubertin et Ambard (28) bei solchen Kranken constatirt wurde und für eine erhöhte functionelle Thätigkeit derselben, für Hyperepinephrie, zeugt.

Wiesel und Schier (29) constatirten Vorhandensein von Adrenalin im Blutserum an der Bright'schen Krankheit Leidender bei erhöhtem Blutdruck. Diese Steigerung der Function der Nebennieren wird nach der Meinung Josué's und anderer französischer Autoren durch entzündliche Veränderungen in den Nieren veranlasst, welche vielleicht die antitoxische Reaction der Suprarenaldrüsen gegen im Organismus zurückgehaltene schädliche Stoffe steigern (Versuche von Dopter und Gouraud).

Im Jahre 1906 erschien eine experimentelle Arbeit des deutschen Gelehrten Jores (30) über Lungenödem nervösen Ursprungs. In seinen Thesen sagt Jores, er habe den Beweis erbracht, dass partielles Lungenödem ausschliesslich unter dem Einfluss einer Reizung der Vasomotoren der Lungen entstehen kann, und meint, dass diese Thatsache zur Erklärung solcher Lungenödeme beim Menschen dienen könne, welche ohne Antheilnahme von Blutkreislaufstörungen (Fehlen einer Stauung) und ohne irgend welche entzündliche Veränderungen entstehen, und auch zur Erklärung solcher toxischen Formen derselben, wo nicht alles und nicht immer durch Veränderungen der Gefässwände erklärt werden kann. Die Versuche dieses Autors bilden die experimentelle Bestätigung der oben angeführten Ansichten der französischen Autoren über die Rolle des Nervensystems in der Entstehung des acuten Lungenödems.

Jores geht aber noch weiter und nimmt ein neuropathisches Lungenödem in dem Sinne an, dass ein solches ausschliesslich durch eine Störung des nervösen vasomotorischen Apparates der Lungen hervorgerufen werden könne, wobei diese Störung die prävalirende, wenn nicht einzige Rolle spiele, und dass das toxisch-infectiöse und das mechanische Moment fehlen können.

Im Jahre 1908 resumirte Chemery (31) in seiner Dissertation (welcher vieles des hier Erwähnten entnommen ist) zum Schluss seiner Analyse der Theorien und Ansichten über die Entstehung des Lungenödems seine Auffassung der Pathogenese dieses Processes folgendermaassen: Das acute Lungenödem wird durch plötzliche Erhöhung des Blutdruckes im Gebiet der Lungenarterie hervorgerufen; diese Druckerhöhung ist ihrerseits die Folge entweder einer allgemeinen Erhöhung des Blutdruckes oder einer durch im Organismus zurückgehaltene Chloride verursachten Hydrämie, oder diejenige der durch Reizung der Lungengefässe seitens des centralen oder peripherischen Nervensystems hervorgebrachten vasomotorischen Erscheinungen, am öftesten jedoch das Resultat der Einwirkung aller dieser Momente. Bei den an Lungenödem erkrankten Personen werden vordem Erscheinungen arterieller Hypertension beobachtet; dieselben leiden an ungenügender Ausscheidung der Chloride; irgend eine Reizung der Nerven giebt bei ihnen den Anstoss zu einem Anfall von Lungenödem.

Ausser anderen Beweisen der anfänglichen Druckerhöhung in den Gefässen des grossen Blutkreislaufes führt Chemery noch den Umstand



an, dass ein Aderlass, der eine Verminderung des Gesammtdruckes bedingt, vortheilhaft wirkt, indem er die Entwickelung des Lungenödems hintanhält. Er theilt Josué's Ansicht nicht, dass die Hypersecretion der Suprarenaldrüsen die Ursache des Lungenödems ist, da die Frage nach dem Verhältniss der arteriellen Hypertension zur Hyperplasie der Suprarenaldrüsen sich noch im Forschungsstadium befindet, und nicht alle geneigt sind, anzuerkennen, dass die Hyperplasie der Nebennieren die Ursache einer beständigen Druckerhöhung ist; es giebt Autoren (Gouget), welche im Gegentheil glauben, dass diese die Ursache jener ist, da zur Aufrechterhaltung eines beständig erhöhten Tonus der Gefässe, wie er bei den an Nierensklerose Leidenden beobachtet wird, auch eine verstärkte Secretion der Suprarenaldrüsen nothwendig ist, was deren Hyperplasie nach sich zieht. Was die Rolle einer unregelmässigen Ausscheidung der Chloride — deren Zurückhaltung im Organismus — anbetrifft, so muss Chemery's Meinung nach darauf hingewiesen werden, dass in den letzten Jahren in der Lehre von den Oedemen im Allgemeinen grosse Veränderungen stattgefunden haben. Wenn für Cohnheim und Lichtheim sich darin alles auf Veränderungen in den Gefässwänden bezog, so halten die neueren Autoren Laufer, Ambard und Beaujard (32) die Druckerhöhung für die Ursache der Oedeme, und Théaulon(-Lyon) (33) sieht dafür die Veränderung der osmotischen Verhältnisse zwischen Lymphe und Blut an. Widal und Claude (34) halten für die Ursache der Oedeme die Anhäufung von Chloriden (ClNa) in den Geweben, welche in Folge der Verminderung der secretorischen Fähigkeit der kranken Nieren entsteht. Gegenwärtig treten Chemery's Worten nach die meisten französischen Gelehrten Achard's (35) Theorie bei, welcher den Schwerpunkt der Frage (die Bildung der Oedeme) in die gesetzten Veränderungen des Gewebes verlegt. Aus den Versuchen von Widal, Lemierre und Javal (36) folgt, dass ein jedes Oedem seine Entstehung der Zurückhaltung der Chloride in den Geweben verdankt, gleichviel ob sie in Folge einer Nierenkrankheit oder ohne eine solche auftritt.

Am Zustandekommen eines Oedems nehmen drei Momente Theil:

1. Eine Veränderung der Secretionsorgane, hauptsächlich der Nieren,
2. Störungen im Blutkreislauf und
3. insbesondere Veränderungen in den Geweben.

Das in den Geweben zurückgehaltene Natriumchlorid tritt mit den veränderten Eiweisskörpern derselben in Verbindung und zieht das für seine Auflösung nothwendige Wasser zu den Geweben hin (Versuche von Achard und Loeper). Diese Auffassung der Ursache der Oedeme überhaupt ist auch auf die Erklärung der Entstehung der localen Oedeme, zu denen auch das Lungenödem gehört, anwendbar, denn das Lungenödem tritt Chemery's Ansicht nach im Laufe derjenigen Krankheiten auf, die fast immer von Zurückhaltung der Chloride begleitet werden.

Es ist interessant, dass den von Vaquez und Digne (37) erhaltenen Thatsachen nach Zurückhaltung von Chloriden bei Herzkranken bei befriedigender Compensation ihrer Krankheit und beim Fehlen von Asystolie beobachtet werden kann. Chemery, der Teissier's Meinung über die prävalirende Rolle der Infection im Zustandekommen des Lungenödems



anführt, will diese Rolle der Infection dahin erklären, dass sie die Zurückhaltung von Chloriden bedingt.

Auch Hallion's (38) Untersuchungen über den Parallelismus der Albuminurie und Chloridämie (chorurémie) reden zu Gunsten der Ansicht, dass zur Entstehung eines Lungenödemanfalles die Zurückhaltung von Chloriden eine nothwendige Bedingung ist. Es ist möglich, sagt Hallion, dass ein Ueberschuss an Natriumchlorid im Blut den Eiweissstoff leichter filtrirbar macht und dessen Durchgang „à travers la membrane sécrétante du rein“ erleichtert. Chemery führt eine Beobachtung Bergé's an, wo bei einem an Nierensklerose und Aorteninsufficienz leidenden Greise zwei Stunden nach einer subcutanen Injection von Kochsalzlösung (7 : 1000) sich Erscheinungen von Lungenödem entwickelten.

Diese klinische Beobachtung bestätigt die Versuche von Hallion und Carrion (39), Achard und Loeper, in denen die Autoren bei Thieren Lungenödem durch intravenöse Injection 1 proc. Kochsalzlösung sowohl bei kranken als bei gesunden Nieren hervorriefen.

„Hypertension et rétention marchent de pair; elles s'associent aussi pour déterminer l'oedème aigu, quand à elle vient se joindre un dernier élément, l'élément nerveux.“

Letzteres ist nach Chemery besonders nöthig, damit das plötzliche Eintreten einer unverhältnissmässig grossen Erweiterung der Lungengefässe ihre Erklärung finde. Bouveret (40) war der erste, der auf die Bedeutung einer Störung der vasomotorischen Innervation der Lungengefässe hinwies, und wird diese Bedeutung, Chemery's Behauptung nach, jetzt von allen Autoren anerkannt. Diese Störung kann den centralen oder den peripherischen Theil des vasomotorischen Apparates treffen und directer oder reflectorischer Natur sein. Eine directe Störung des vasomotorischen Centrums ist höchst selten, doch giebt es klinische Beobachtungen [Jaccoud's (41) Fall — acutes Lungenödem während diffuser Myelitis, Morel Lavallée's (42) Fall — Oedem im Laufe einer Erkrankung an Tabes u. A.], die eine solche beweisen; öfter kann die Wirkung toxischer Substanzen auf die Centren oder die Anfänge der Vasodilatatoren erkannt werden, z. B. in Fällen von Oedem bei Nephritikern. Bouchard fand sogar im Urin solcher Kranken einen vasodilatatorisch wirkenden Stoff.

Dieselbe Wirkung auf die Centren der Vasomotoren muss Chemery's Ansicht nach beim Erscheinen von Lungenödem bei an infectiösen Krankheiten Erkrankten anerkannt werden. Aber in den meisten Fällen entsteht Lungenödem als Resultat einer Reizung des peripherischen Nervensystems. Chemery sagt: „Il s'agit le plus souvent d'un réflexe dont le pneumogastrique constitue la voie centripète, et le sympathique la voie centrifuge“. Als Ausgangspunkt des Reflexes können die verschiedensten Organe, z. B. das Peritoneum [der Fall von Pinault (43), Jongla (44) nach einer Punction bei Ascites], der Uterus (Vinay's Fall) u. A. dienen. Die Pathogenese des Lungenödems, sagt Chemery zum Schluss, wird sehr verschiedenartig erklärt und ist in Vielem noch dunkel. Im Anschluss an Teissier nimmt er die drei obenerwähnten Momente für die Entstehung desselben an.

„Si l'élément toxique prépare le terrain, met l'organisme en imminence d'oedème, c'est par l'hypertension qui en résulte, par la rétention des chlorures, qu'il détermine. Le système nerveux ne fait que provoquer le brusque afflux sanguin dans le domaine de l'artère pulmonaire." Joseph Miller und S. Matthews (45), die die Veränderungen des Herzens und der Gefässe, welche man bei durch verschiedene chemische Agentien hervorgerufenem Lungenödem beobachtet, miteinander verglichen, bemerkten eine frappante Aehnlichkeit.

In dem System der Aorta beobachtet man dabei Fallen des Blutdrucks, in den Lungenarterien Steigen des Drucks. Die rechte Hälfte des Herzens erweitert sich, die linke bleibt normal gross, oder, wie einige Autoren behaupten, contrahirt sogar. Die Druckveränderungen in der Lungenarterie werden durchaus nicht von ebensolchen Veränderungen im linken Vorhof begleitet; so kann Drucksteigerung in der Lungenarterie gleichzeitig mit dem Fallen des Drucks im linken Vorhof und vice versa beobachtet werden. Auf Grund ihrer Versuche mit verschiedenen Substanzen und Verengerung der Bicuspidalklappe gelangen wir zu folgenden Schlüssen:

1. Beim Zustandekommen eines nach Einathmen von Stickstoffoxyd oder Ammoniakdämpfen eintretenden Lungenödems spielen mechanische Factoren gar keine Rolle; in solchen Fällen bemerkt man keine Thatsachen, welche für einen Unterschied in der Arbeit der beiden Herzhälften zeugen würden. Der Druck ist sowohl in dem System der Aorta als in der Lungenarterie vermindert.

2. Durch Einathmen oder Injectionen von Essigäther hervorgerufenes acutes Lungenödem ist gewöhnlich mit klar ausgeprägter Unverhältnissmässigkeit der Arbeit beider Herzhälften verbunden, die sich durch Fallen des Drucks im System der Aorta und entsprechendes Steigen desselben in dem System der Lungenarterie ausdrückt. Bei der Injection grosser Aetherdosen kann das Lungenödem jedoch ohne deutlich ausgeprägte Asynergie der beiden Herzhälften eintreten, d. h. nicht nur bei nicht gesteigertem, sondern auch sogar bei vermindertem Druck auch in der A. pulmon., was ein Beweis ist, dass diese Erscheinung für die Entwicklung des Oedems keine wesentliche Bedeutung hat. Die mechanischen Factoren können offenbar nicht zur Erklärung der Entstehung dieser Art Oedem dienen.

3. Bei durch Injection von Jodlösungen hervorgerufenem acuten Lungenödem beobachtet man anfänglich Drucksteigerung sowohl im System der Aorta als in demjenigen der Lungenarterie. Später fällt der Druck in der Aorta, bleibt aber hoch in der Lungenarterie. Somit ist hier ein Unterschied in der Arbeit der beiden Ventrikel vorhanden. Daher kann durch Jod hervorgebrachtes Oedem als ein durch mechanische Factoren entstandenes erklärt werden, wobei aber diesen eine ausschliessliche Bedeutung nicht zugeschrieben werden kann, da ein directer toxischer Einfluss des Jods auf die Gefässwände auch möglich ist.

4. Intravenöse Injection von salzsaurem Adrenalin nach vorangegangener Unterbindung der Brustaorta ruft Lungenödem hervor. Dieses ist offenbar das Resultat einer grossen Druckerhöhung im System der



Aorta, bei welcher der linke Ventrikel nicht mehr imstande ist, das in ihm enthaltene Blut auszuwerfen, infolgedessen Stauung und Druckerhöhung in der Lungenarterie erfolgt. Möglicher Weise ist dies der Mechanismus der Entstehung des Lungenödems bei Nephritis mit erhöhter Spannung auch beim Menschen[1]).

Im Jahre 1911 analysirte Bokarius (47) 1200 Autopsieprotokolle, aus denen er zu seinen Schlüssen die Todesfälle durch Herzlähmung ohne Erkrankung der Lungen, Nieren oder Herzklappen, unter Bestehen von Lungenödem, auswählte und gelangte zu dem Schluss, dass in diesen Fällen von agonalem Oedem die Ursache dieses letzteren in der Lähmung des linken Ventrikels, die vor der Insufficienz des rechten eintrete, zu suchen sei. Somit tritt er in Bezug auf Lungenödem dieser Art der zuerst von Welch (s. oben) ausgesprochenen Ansicht bei.

Somit ist das rein mechanische, vielleicht von einer Veränderung der Porosität der Gefässwände begleitete Moment, welches in den experimentellen Untersuchungen der früheren deutschen Autoren, die ihre aus diesen Experimenten gezogenen Schlüsse auch auf die Erklärung der Entstehung des acuten Oedems beim Menschen anwandten, die prävalirende Rolle spielte, in den Arbeiten der späteren deutschen Forscher in den Hintergrund getreten und wird sogar von manchen vollständig abgeleugnet. Diese letzteren haben den Schwerpunkt der Frage in das Gebiet der Intoxication oder Infection (auch entzündlicher Processe), die eine Veränderung der Gefässe und des Blutes nach sich ziehen, verlegt. Veränderungen im Blutkreislauf lenken nicht mehr die Aufmerksamkeit auf sich; sie werden einfach ignorirt. Die neueren deutschen und französischen Forscher haben ihre Aufmerksamkeit einem Moment, welches bislang im Schatten geblieben war, nämlich dem Spiel des neurovasomotorischen Apparats der Lungen — dem vasomotorischen Centrum und den Vasomotoren der Lunge — zugewandt; daneben ziehen sie in die Erklärung der Pathogenese des Lungenödems auch das toxisch-infectiöse und sogar das mechanische Moment mit hinein. Doch wird letzteres aus dem Gebiete des kleinen Blutkreislaufs von den französischen Autoren in den allgemeinen arteriellen Kreislauf verlegt, wobei eine chronische Druckerhöhung in diesem für den mechanischen Factor angesehen wird, wofür in früherer Zeit die deutschen Forscher hauptsächlich die Insufficienz oder die Contractur des linken Ventrikels hielten

1) Im Jahre 1910 erschien eine Arbeit des Prof. Martin Fischer (46), in welcher der Autor auf Grund der physiko-chemischen Eigenschaften der einen Bestandtheil der Gewebe bildenden colloidalen Substanzen die Entstehung der Oedeme im Allgemeinen und des Lungenödems im Besonderen durch eine verstärkte Affinität der colloidalen Substanzen der Gewebe zu dem sie umgebenden Wasser und die successiv gesteigerte Durchtränkung der Gewebe mit Wasser erklärt. Eine solche Verstärkung der Affinität im Lungengewebe entstehe in solchen Fällen, wenn aus irgend einem Grunde eine Störung der Sauerstoffzufuhr zu demselben statthat. Prof. Fischer's Arbeit ist sehr interessant, doch erlauben wir uns, uns auf diese kurze Erwähnung zu beschränken, da diese Frage noch zu neu ist, um einer allseitigen Betrachtung unterworfen werden zu können.



und tritt als Causa proxima des Lungenödems nicht die Veränderung der Gefässwände im Sinne ihrer vergrösserten Durchgängigkeit, sondern die Veränderung der Gewebe der in denselben stattfindenden osmotischen Processe und die Veränderung der osmotischen Eigenschaften des Blutes und der Lymphe in den Vordergrund.

Die Erscheinungen seitens des Blutkreislaufs, wie sich dieselben durch den Blutdruck in diesen oder jenen Theilen des cardio-pulmonalen Apparates sowie in den Eigenschaften und dem Charakter des Pulses geltend machen, sind ganz in den Hintergrund gedrängt.

Auf Grund experimenteller Untersuchungen, klinischer Beobachtungen und anatomo-pathologischer Thatsachen sind somit folgende Theorien der Entstehung des acuten allgemeinen Lungenödems vorgebracht und vertreten worden: 1. eine mechanische (auf Stauung beruhende) von Welch, Grossmann, Winkler, Fraentzel, Strümpell u. a., 2. eine toxisch-infectiöse (Löwitt, Sahli, Dieulafoy, Debove, Brouardel u. a. französische Autoren, 3. eine angio-neurotische (Huchard, Landouzy), 4. eine neuropathische (Jores), endlich 5. eine gemischte, welche die Elemente aller übrigen in sich schliesst (Teissier, zum Theil Zeissel, Sticker, Chemery u. a.) und gegenwärtig die meisten Anhänger zu haben scheint.

Die ersten Fragen, die sich dem Arzte bei der Untersuchung eines an acutem Lungenödem leidenden Kranken zur Lösung aufwerfen, sind gerade die Fragen über dessen Entstehung, d. h. ob es ein Stauungsödem, ein toxisches oder vielleicht ein neuropathisches ist, und dann die Frage nach dem Zustand der Herzthätigkeit und der Blutcirculation. Sind beim Kranken ausser dem Lungenödem irgend welche Veränderungen in diesem Gebiete vorhanden? Ist letzteres der Fall, so folgt die Frage, ob diese Veränderungen beständige und für die verschiedenen Fälle typische sind, oder einen zufälligen Charakter haben, in welchem Verhältniss sie zur Entwicklung des Oedems stehen, ob sie die Ursache oder die Folge des Oedems sind, oder ob diese und jene von irgend einer allgemeinen Ursache abhängen? Um diese Fragen zu lösen, muss man mit Sicherheit sagen können: ob überhaupt Circulationsstörungen im kleinen Blutkreislauf die Entwicklung eines acuten Lungenödems nach sich ziehen können und worin diese Störungen bestehen, welches, wenn die Ursache des Oedems einen toxischen Charakter hat, der Mechanismus ihres Einflusses ist: ob sie das Oedem hervorruft, indem sie auf das Herz und die Blutcirculation im kleinen Blutkreislauf einwirkt oder nur auf die Porosität der Wände der Lungencapillaren, oder zugleich auf diese und jene Weise, oder endlich auf irgend eine andere Art. Sind neben dem Oedem auch noch Veränderungen der Herzthätigkeit und der Blutcirculation vorhanden, so muss noch die Frage beantwortet werden, ob man nach der Natur dieser Veränderungen die Entstehung des Oedems bestimmen, d. h. beurtheilen kann, ob es ein Stauungsödem ein toxisches oder ein nervöses ist.

In dem Wunsch, zu der Aufhellung dieser Fragen beizusteuern und durch Experimente an Thieren manche von den Autoren erhaltenen, widerspruchsvollen Thatsachen zum Theil zu berichtigen, zum Theil auch

auf Grund persönlicher Beobachtungen eine bestimmte Ansicht über die Entstehung des acuten Lungenödems und über die dabei auftretenden Störungen der Herzthätigkeit und Blutcirculation zu gewinnen, führten wir eine Reihe von Versuchen mit Hervorrufung sowohl mechanischen als toxischen Lungenödems aus.

II. Eigene Untersuchungen.

Methodik.

Die Versuche wurden hauptsächlich an grossen Hunden, welche gewogen wurden, angestellt. Die Thiere wurden mit Morphium (0,2 bis 0,3 subcutan) und Chloroform (2,0—5,0—20,0) narkotisirt, wonach man die gewöhnlichen vorbereitenden Operationen: Abpräpariren der Gefässe, der Luftröhre, Einführung der Canülen u. dergl. vornahm. Bei allen Versuchen mit Oeffnung des Thorax wurde das Thier curarisirt (Curare: 1proc. Suspension in Portionen von $1—1^1/_2$ ccm bis zur Wirkung) und künstliche Athmung eingeleitet. Die künstliche Athmung geschah auf gewöhnliche Weise mit Hülfe eines Blasebalges. Im grossen Blutkreislauf wurde der Blutdruck in A. carot. oder A. femor., im kleinen in A. pulm. oder Ventr. dext., zu speciellen Zwecken im Ventr. sin. und Atr. sin. gemessen. Der Druck wurde gewöhnlich mit Hülfe mit Schwimmhölzchen versehener Quecksilbermanometer gemessen, wobei die Federn der Schwimmer die Druckcurven vermerkten; anfänglich wurde der 0-Druck eingestellt und mit der Feder, welche die Abscisse aufzeichnete, vermerkt. Die Verbindungsröhren für die Arterien füllten wir mit einer gesättigten Magnesiumsulfatlösung (25 pCt.), die für die Herzkammern und Art. pulmon. bestimmten mit 1proc. Natriumcitratlösung. Zur Messung des Druckes im rechten Ventrikel wurde in denselben durch die V. jugul. ext. dext. ein Metallkatheter mit Oeffnungen an den Enden eingeführt, der mit Natriumcitratlösung angefüllt und durch eine T-förmige Röhre mit dem Manometer verbunden war; durch einen Seitenast dieser Röhre wurde die eine oder die andere der zum Versuch dienenden Substanzen in die Herzkammer injicirt. In den linken Ventrikel, in die Aorta ascend., wurden der Katheter und die Obturatoren durch die rechte A. subclav. oder die A. carot. dext. eingeführt. Die A. pulm. verbanden wir in den ersten Versuchen mit dem Manometer durch eine in einen ihrer Aeste eingebundene Glascanüle, im weiteren aber durch eine gebogene, zugespitzte Metallcanüle, welche in einen Ast der Lungenarterie eingestochen und während des ganzen Versuches in ihrer Lage mit der Hand gehalten wurde. In den linken Ventrikel wurden die Canülen und die Obturatoren durch das Auriculum oder öfter durch eine der Lungenvenen eingeführt.

Zuweilen wurde der linke Ventrikel nicht mit dem Quecksilbermanometer, sondern mit einer besonderen Kapsel, welche mit einer Marey'schen Trommel verbunden war, in Verbindung gesetzt. Die Kapsel besteht aus zwei kleinen, ausgehöhlten, an den Rändern mit einander fest zusammengefügten Metallhalbkugeln (den Magdeburg'schen ähnlich); zwischen diese ist eine dünne Gummimembran gelegt; durch dünne, von beiden Hälften



der Kapsel abgehende Röhren war sie durch Gummiröhre an einem Ende mit der Marey'schen Trommel, am anderen mit dem Gefäss oder der Cavität, in denen der Blutdruck registrirt werden sollte, verbunden. In solchem Falle wurde diese Hälfte mit Natriumcitratlösung gefüllt. Die Kapsel wurde an einem Stativ auf der gewünschten Höhe befestigt.

Behufs Registrirung der Athmungsexcursionen des Brustkorbes benutzten wir entweder ein kleines Gummipolster, welches mittels einer Binde an einer Seite des Thorax befestigt und mit der Marey'schen Trommel verbunden war, oder einen Thorakographen, welcher die gleichzeitige Registrirung der Curven beider Seiten des Thorax gestattet. Zur Vermerkung der Athembewegungen des Diaphragma wurde ein specieller Phrenograph benutzt, dessen Stange durch einen Schnitt durch die Linea alba in die Bauchhöhle eingeführt und so eingestellt wurde, dass dessen Knopf unter der Controle des Fingers die Kuppel des Diaphragma etwas stützte.

Die Curven, sowohl des Blutdruckes als der Athembewegungen, wurden auf dem berussten Papier eines durch einen elektrischen Motor in Bewegung gesetzten Kymographen vermerkt.

Der Zutritt zur Brusthöhle wurde durch Resection einiger Rippen der linken Seite geschaffen, wobei vorher Ligaturen an dem oberen und unteren Ende der Rippen angelegt wurden, um Blutungen aus den Intercostalgefässen zu verhüten. In den meisten Fällen wurden bei dieser Operation längs des Schnittes durch die Haut 1—2 ccm einer 4proc. Novocainlösung injicirt und die Hautwunde mit 5proc. Lösung desselben bestrichen. Nach der Oeffnung der Brusthöhle wurden, nachdem das Blut gestillt war, die Ränder der Wunde mit Watte belegt und die ganze Oeffnung mit warmen Compressen bedeckt.

Nach jedem Versuch wurde die Section vorgenommen, begleitet von der Feststellung der richtigen Lage der Instrumente und der Untersuchung des Zustandes der Organe, hauptsächlich der Lunge und des Herzens. In vielen Fällen wurden Stückchen der Lunge zur mikroskopischen Untersuchung genommen.

Da unsere Hauptaufgabe darin bestand, möglichst genau zu bestimmen, bei welchen Veränderungen der Blutcirculation, der Herzthätigkeit und der Athmung acutes Lungenödem eintritt, so schien es uns besonders wichtig, uns möglichst an normale Athembedingungen zu halten und nicht ein schon ganz zustandegekommenes Oedem, wie andere Autoren, sondern die ersten Anzeichen zu constatiren; zu diesem Zweck stellten wir, ausser den Versuchen mit Eröffnung der Bauchhöhle und künstlicher Athmung, auch, wo es nur möglich war, solche mit natürlicher Athmung an; um den Anfang des Oedems zu bestimmen, benutzten wir die Auscultationsmethode und auch einige andere Verfahrungsweisen: Messung des intrathorakalen Drucks, des Volumens der Lungen, die Registrirung der Lage des Diaphragma und der lateralen Seiten des Brustkorbes.

Gewöhnlich ist es schwer bei Thieren (Hunden) durch Auscultation die ersten Anzeichen von Transsudation in die Lungenhöhle zu bemerken. Letzteres geschieht erst mit der Veränderung des normalen Athemgeräusches, welches härter wird, bald gesellt sich ein feuchtes gross-



blasiges Rasseln hinzu, welches zuerst nur die Inspiration, später auch die Exspiration begleitet; oft wird dieses Rasseln auch von fern gehört (heiseres Athmen); sodann tritt mehr oder weniger gehäuftes feuchtes kleinblasiges Rasseln beim Einathmen und schliesslich beschleunigtes subcrepitirendes Rasseln, wobei gewöhnlich auch schaumige Flüssigkeit aus der Nase auszutreten beginnt, so dass la pluie de râles fins der französischen Autoren, mit denen sie das acute Lungenödem charakterisiren, am Ende des Versuchs und kurz vor der Ausscheidung einer schaumigen Flüssigkeit aus Nase und Mund eintritt.

Die Bedeutung der Messung des intrathorakalen Drucks, des Volumens der Lungen, die Registrirung der Bewegungen des Brustkorbs und des Diaphragma besteht darin, dass die Zeit des Eintretens der Volumvergrösserung der Lungen, welche das Eintreten des Oedems, gleichviel ob durch Stauung verursachtes oder toxisches, begleitet, bestimmt werden kann. Nur in den Versuchen mit künstlicher Athmung war die Volumvergrösserung der Lungen gewöhnlich weniger deutlich ausgedrückt, und zuweilen bestand die Veränderung bei ganz deutlich ausgeprägtem Oedem fast nur in einer Veränderung ihrer Consistenz bei Vorhandensein von Blutstauung und schaumiger Füssigkeit sowohl in den Schnitten als in dem Lumen der Bronchien.

Unsere Versuche können in zwei Gruppen geordnet werden — in eine, in der wir uns bemühten, Oedem auf rein mechanischem Wege hervorzurufen, und in eine andere, wo zu demselben Zwecke einige chemische Agentien angewandt wurden.

Mechanisches Stauungsödem.

Wer zur Aufklärung der Ursachen und der Pathogenese des acuten Lungenödems beitragen will, darf die Frage nach dem mechanischen Ursprung desselben nicht umgehen. Nicht nur solche Forscher, welche sich mit dem Lungenödem speciell beschäftigen, sondern auch Verfasser allgemeiner Handbücher halten eine Blutstauung im Lungenkreislauf, wenn nicht für die Hauptursache desselben, so doch für eine der wichtigsten. Andere Autoren weisen diesem Moment eine viel bescheidenere Rolle zu, indem sie Veränderungen der Gefässwände oder vielleicht des Blutes selbst, sei es toxischen oder entzündlichen Ursprungs, als die häufigere Ursache des Zustandekommens allgemeinen acuten Lungenödems ansehen. Welch, der erste Forscher, der einen mechanischen Ursprung des Lungenödems anerkannt, und eine hervorragende Arbeit über das Lungenödem veröffentlicht hat, weist auf die Methode der Zerquetschung der Muskeln des linken Ventrikels, als auf ein Verfahren hin, durch welches Lungenödem verursacht wird; dieser Versuch leitete ihn sogar zu dem Schluss, dass auch beim Menschen als Ursache des Lungenödems die herabgesetzte Kraft des linken Ventrikels zu halten sei. Grossmann bestätigt Welch's Angaben auch noch auf einem anderen Wege, indem er eine, seiner Ansicht nach, ebensolche Herabsetzung der Thätigkeit des linken Ventrikels durch Muscarininjection hervorruft. Die späteren Autoren — Sahli und hauptsächlich Löwit — wollen jedoch die Richtigkeit dieser Thatsachen und Behauptungen

unbedingt nicht zugeben. Welch erhielt bei Kaninchen jedesmal Lungenödem, wenn er die Aortawurzel bei ihnen stenosirte. Sahli, der mit Hunden, und Löwit, der mit Kaninchen und Katzen experimentirte, haben eine solche Beständigkeit nicht bestätigt. Bei Sahli rief dieses Verfahren bei Hunden sogar niemals Oedem hervor. Löwit erhielt es zwar, doch nicht immer. Als auf ein sicheres Verfahren weist letzterer auf die Injection physiologischer Kochsalzlösung in den linken Vorhof hin, und für ein ebenso sicheres hält Grossmann neben der Zerquetschung des linken Ventrikels und Muscarinvergiftung die Obturation des linken Vorhofs. Doch sind beide Verfahrungsweisen nicht nachgeprüft worden. Auch die Wirksamkeit des von Dr. Alexandrow vorgeschlagenen Verfahrens — durch Obturation des linken Ventrikels mechanisches Oedem hervorzurufen — hat keine Bestätigung gefunden; zugleich spricht Dr. Alexandrow dem obenerwähnten Verfahren Welch's jeden Werth ab. In Anbetracht alles dessen, was wir darüber gesagt, haben wir nicht für überflüssig gehalten, noch einmal den Einfluss mechanischer Hindernisse im Blutumlauf, nacheinander in allen Theilen des Gefässsystems, wo diese Hindernisse Blutstauung und nachheriges Oedem in den Lungen hervorrufen können, auf das Zustandekommen von Lungenödem einem näheren Studium zu unterwerfen.

Da es nothwendig war, die Resultate unserer Arbeit mit den in der Klinik gewonnenen Thatsachen zusammenzustellen, und da beim Menschen unter allen Factoren des Blutumlaufs vor allen andern der Puls untersucht wird, so richteten wir auch in unseren Versuchen unsere Aufmerksamkeit auf die mit dieser Untersuchung verknüpften Erscheinungen: die Höhe des arteriellen Druckes, welcher auf die Spannung der Arterienwände hinweist, die Pulsfrequenz, die Stärke des Pulsschlags und andere Eigenthümlichkeiten des Pulses. Ueber alle diese Factoren erhalten wir beim Thierexperiment hinlänglich genaue Angaben durch die Anzeigen eines mit der A. carot. oder A. femor. verbundenen Hg-Manometers, weshalb wir in allen unseren Versuchen auf dieselben besonders Acht gaben.

Unter den anderen Factoren des Blutumlaufs, welche bei natürlicher Athmung studirt werden können, schien uns die Messung der Höhe des Blutdrucks im rechten Ventrikel wichtig. Die Curve des intracardialen Drucks im rechten Ventrikel zeigte ausser der Druckhöhe auch die Arbeit des Ventrikels. Ein Vergleich dieser letzteren mit der Arbeit des linken Ventrikels, welche wir entweder auf Grund der Schwankungen des arteriellen Drucks, oder, in manchen Versuchen, noch genauer auf Grund derjenigen des Drucks im linken Ventrikel selbst beurtheilen konnten, gestattete uns in vollem Maasse über die Thätigkeit der beiden Herzkammern ein Urtheil zu bilden. Nur in den Fällen, wenn es nothwendig war den Druck in den Lungengefässen — in A. pulm., oder in der linken Vorkammer — zu messen, waren wir gezwungen, Thoraxöffnung und künstliche Athmung anzuwenden.

Wir untersuchten somit den Einfluss der Obturation des linken Vorhofs, des linken Ventrikels, der aufsteigenden Aorta, denjenigen des Zuklemmens oder der Stenosirung der Aortawurzel und der Embolie der Lungencapillaren auf den Blutumlauf.



Es wurden im Ganzen 18 Versuche mit mechanischem Oedem angestellt, darunter durch:

Infusion in den linken Vorhof	1,	wobei	Oedem	in	1 Fall	erhalten	wurde,	
Obturation des linken Vorhofs	6,	„	„	„	4 Fällen	„	„	
„ „ „ Ventrikels	2,	„	„	„	0	„	„	„
„ der aufsteigenden Aorta	2,	„	„	„	0	„	„	„
„ „ absteigenden „	2,	„	„	„	1	„	„	„
Zuklemmen der Aortawurzel	3,	„	„	„	1	„	„	„
Embolie der Lungencapillaren	2,	„	„	„	2	„	„	„

Untenstehend geben wir die Protokolle nur derjenigen Versuche, in denen deutlicher ausgeprägtes Oedem erhalten wurde.

1. Versuch. Obturation der linken Vorkammer bei einem curaresirten Hund unter künstlicher Athmung. Eröffnung des Thorax von der linken Seite. Messung des Blutdrucks in A. carot. und A. pulm. Durch die Vene des unteren Lappens der Lunge wurde in die linke Vorkammer ein Obturator mit einem Gummiballon am Ende eingeführt. Es wurden zuerst die Curven des normalen Drucks vermerkt. Nach der Füllung des Obturators, wobei die Obturation in mehreren Ansätzen verstärkt wurde, stieg der Druck stark und rasch in der A. pulm. und fiel in der A. carot.; von 113 bis 136 mm Hg vor der Obturation fiel der Druck in A. carot. bei der Obturation bis 90—110—116, hielt sich dann nach einigen Schwankungen auf 85—104 mm, zuletzt auf 90 mm Hg. 15 Min. nach dem Beginn der Obturation fing der Druck infolge der Schwächung der Herzthätigkeit an zu fallen. In der A. pulm. stieg der anfängliche Druck von 24 mm Hg bei der Obturation um das Dreifache und erreichte 74—80 mm Hg; auf dieser Höhe hielt er sich, zeitweilig bis auf 24 mm Hg fallend, beinahe bis zum Ende des Versuchs. Puls vor der Obturation 99 in 1 Min., arhythmisch, nach dem Beginn der Obturation 129—135 in 1 Min. gleichfalls arhythmisch; die systolischen Elevationen in der Lungenarterie stiegen zugleich mit dem Steigen des Blutdrucks in derselben. 4 Min. nach dem Beginn der Obturation bei 80—104 mm Hg Druck in A. carot. und 44—50 mm Hg in A. pulm. (Puls 72—84 in 1 Min.) waren die systolischen Elevationen in der Lungenarterie sehr hoch, in A. carot. höher als bis dahin, der Puls wurde regelmässig. Die Curve A. carot. liegt auf der Curve A. pulm. Noch 4 Min. später war Puls 87 in 1 Min., die systolischen Elevationen desselben waren kleiner geworden, Druck in A. carot. bis 90 mm Hg., in A. pulm. 70 mm Hg. Noch nach 3 Min. (am Ende des Versuchs) Puls bis gegen 200 in 1 Min., ziemlich regelmässig, die systolischen Elevationen in A. carot. (bei 90 mm Hg Druck) klein, die respiratorischen Schwankungen der Druckcurve schwach ausgedrückt, die Lungenarterie schrieb nicht mehr. Nach $2^1/_2$ Min. fiel der Blutdruck vollständig (s. Fig. 1). In diesem Versuch hatte die Obturation 15 Min. gedauert, und es wurde ein deutlich ausgeprägtes Oedem erhalten; der Druck fiel in den Arterien des grossen Blutkreislaufs um 20 bis 15 pCt., stieg in der Lungenarterie um 190—230—109 pCt. (diese letzte Druckerhöhung hielt 10 Min. an).

Obduction. Lungenödem. Die unteren Lungenlappen sind stark gestaut, von dunkler Farbe; die oberen rosafarben. Eine schaumige Flüssigkeit nicht nur in den Bronchien, sondern auch im unteren Theil der Luftröhre. In den unteren Lungenlappen fliesst aus den durchschnittenen Gefässen flüssiges Blut. Links auf der Seite, wo alle Manipulationen vorgenommen worden waren, war das Oedem weniger scharf als rechts ausgeprägt. Ein derartiges, verhältnissmässig schwächer ausgedrücktes Oedem in der Seite, das verschiedenen Manipulationen unterworfen worden ist, wird häufig beobachtet.

4. Versuch (analoger Versuch). Eine Hündin; Gewicht 15500 g. Es wurde der Druck in A. femor. und Ventr. dext. registrirt. Die Obturation dauerte 12—13 Min.

Vor dem Beginn derselben war der Druck in A. femor. 166 mm Hg, in Ventr. dext. 13 mm Hg, Puls bis 90 in 1 Min., die systolischen Elevationen in der Arterie klein, im Ventr. dext. gut ausgeprägt gewesen. Nach 1 Min. 20 Sec. seit dem Beginn der Obturation war der Druck in A. femor. 126 mm Hg., im Ventr. dext. 38 mm Hg., Puls bis 228 in 1 Min., in der Arterie fadenförmig, im Ventr. dext. sind die Elevationen wie anfänglich ausgedrückt. Nach 15—20 Sec. fiel der Druck rasch und hielt sich 2 Min. lang ungefähr auf der Höhe 98 mm Hg in A. femor. und 26 mm Hg in Ventr. dext. (Puls bis 102 in 1 Min.), die systolischen Elevationen in der Arterie wurden kleiner als am Anfang, im rechten Ventrikel zweimal grösser als anfänglich. Darauf wurde der Puls, ohne Verstärkung der Obturation, in der Arterie wieder kleiner, bis 204 in 1 Min., die Elevationen des rechten Ventrikels fielen bis zur früheren Höhe. Der Druck in A. femor. war 96 mm Hg, im Ventr. dext. bis 34 mm Hg; dann im Laufe von 3 Min. graduelles Sinken des Drucks und am Ende dieser Zeit war er in der Arterie 70 mm Hg, im Ventrikel 18 mm Hg, Puls bis 96 in 1 Min., in der Arterie waren die Elevationen noch kleiner, im Ventrikel grösser als anfänglich. Im Laufe der nächsten 3 Min. 45 Sec. bei einmaliger Verstärkung der Obturation gegen das Ende dieser Periode fuhr der Druck in A. femor., bei beständiger Höhe im Ventr. dext., fort, wellenförmig zu fallen und war am Ende in der Arterie 46 mm Hg, im Ventrikel 15 mm Hg, Puls bis 100 in 1 Min., in der Arterie fadenförmig, im Ventrikel mit ausgeprägten Elevationen; während der folgenden 2 Min. fiel der Druck vollständig, so dass in den letzten $1^1/_2$ Min. die Druckcurve in der Arterie in eine gerade Linie überging; im Ventrikel waren die Elevationen, wenn auch schwach, doch wahrnehmbar, der Druck verharrte auf derselben Höhe 14—15 mm Hg, Puls bis 96 in 1 Min. Der Puls war die ganze Zeit regelmässig. Nach der Obturation waren die respiratorischen Schwankungen der Druckcurve weniger deutlich ausgeprägt (s. Fig. 2). Der arterielle Druck war in diesem Versuch um 41—72 pCt. gefallen, im rechten Ventrikel zuerst um 300 pCt., dann um 100—160 pCt. gestiegen, während der letzten 5 Min. erreichte die Steigerung nur 37—15 pCt.

Obduction. Grosses Oedem, auf beiden Seiten gleichmässig. Die Lungen sind vergrössert, gestaut, besonders die unteren Lappen, welche verdichtet und durchgehends von violetter Farbe sind; die oberen Lappen sind in ihren oberen Theilen rosafarben, in den unteren violett, knistern beim Drücken; schaumige Flüssigkeit bis zum unteren Theil der Luftröhre; aus den Schnitten tritt eine grosse Menge theils schaumiger, theils einfacher brauner Flüssigkeit aus.

Der Obturator lag in der linken Vorkammer, füllte sie aus und verschloss die atrio-ventriculäre Oeffnung, der untere Theil desselben konnte aus dem linken Ventrikel mit dem Finger erreicht werden. Der linke Ventrikel ist leer, der rechte schlaff, ausgedehnt. Keine Coagula.

10. Versuch. Zuklemmung der Aortenwurzel. Hund von 17,5 kg Gewicht. Nach der Eröffnung des Pericardiums an seinem oberen Theil wurde mittels einer langen gebogenen Pincette unter Controle des Fingers zwischen der Wurzel der A. pulm. und derjenigen der Aorta eine Ligatur geführt, um letztere geschlungen und im Graefe'schen Schlingenschnürer fixirt. Der Druck wurde in A. femor. und im rechten Ventrikel gemessen. Die Zuklemmung geschah vollständig und wurde nur einmal und auf kurze Zeit vermindert. Der Versuch dauerte vom Beginn der Zuklemmung an 21 Minuten.

Druckcurven. Druck in A. femor. vor der Zuklemmung 148 mm Hg, im Ventr. dext. 14 mm Hg, Puls 72 in 1 Min., regelmässig, nicht gross, die systolischen Elevationen in der Arterie waren klein, im rechten Ventrikel mässig gross. Nach der Zuklemmung war der Druck in A. femor. 84 mm Hg, dessen Curve ging in eine gerade Linie über, im Ventr. dext. 20 mm Hg, die systolischen Elevationen waren doppelt kleiner geworden, Puls 174 in 1 Min. Am Ende der 4. Minute der Zuklemmung war der Druck in A. femor. 52 mm Hg, im Ventr. dext. 20 mm Hg. Darauf stieg im letzteren der Druck auf



einmal auf 35—36 mm Hg bei dem früheren Druck in A. femor. Darauf fiel im Laufe von 2 Min. 50 Sec. der Druck im Ventr. dext. bis auf 22 mm Hg. Der Puls war wie vorher frequent, fadenförmig im rechten Ventrikel, A. femor. schrieb eine wellenförmige Linie. Darauf verharrte der Druck im Ventr. dext. während 3 Min. 20 Sec. auf 30 mm Hg und fiel wieder bis auf 22—20 mm Hg bei 46 mm Hg in A. femor. Die systolischen Elevationen im Ventr. dext. wurden grösser, dessen Puls war 54 in 1 Min. Nach 2 Min. 15 Sec. fiel der Druck im Ventr. dext. bis zur anfänglichen Höhe 14 mm Hg. Puls des Ventr. dext. 78 in 1 Min., der Druck in A. femor. 44 mm Hg. 3 Minuten später war der Druck im Ventr. dext. 22 mm Hg, in A. femor. 38 mm Hg, Puls 210 fast fadenförmig (sehr kleine Elevationen). Nach 3 Min. war der Druck im Ventr. dext. 12 mm Hg, in A. femor. 34 mm Hg. Im Laufe der folgenden 2 Min. 50 Sec. fiel der Druck vollständig. Die ganze Zeit bewahrte der Puls des Ventr. dext. einen regelmässigen Rhythmus. In diesem Versuch war der Druck in A. femor. um 65—74 pCt. gefallen, im Ventr. dext. um 43—157 pCt. gestiegen.

Obduction. Grosses Oedem. Die Lungen sind vergrössert, gestaut, besonders in den unteren Lappen, die von violetter Farbe und verdichtet sind; die oberen Lappen haben rosa, zum Theil violette Färbung. Aus den Schnitten scheidet sich eine dunkelrothe, zum Theil schaumige Flüssigkeit aus; eine gleiche wird in der Luftröhre wahrgenommen. In den kleinen Gefässen ist dunkles Blut.

Im rechten Herzen sind einige Coagula, im linken rosafarbenes schaumiges Blut vorhanden. Die Oberfläche beider Ventrikel ist von Ecchymosen von unregelmässiger Form, erbsen- bis thalergross (3 cm im Durchmesser), eingenommen. Im rechten Ventrikel dringen die Ecchymosen durch die ganze Dicke der Wand, sind am Endocardium, in den papillaren Muskeln, im linken am Epicardium sichtbar und nehmen die oberflächlichen Schichten der Muskelwand ein. Auch an den Vorhöfen sind Ecchymosen zu sehen.

18. Versuch. Embolie der Lungencapillaren. Ein mittelgrosser Hund von 12600 g Gewicht. Der Druck wurde in A. femor. und Ventr. dext. und die Excursionen des Diaphragma wurden gemessen. Im Verlaufe von 35 Min. wurden 5 Injectionen einer undurchsichtigen Suspension von Lycopodiumsamen in warmer Kochsalzlösung, jedesmal zu 25 ccm gemacht. Zwischen der ersten und zweiten Injection vergingen 8 Min., zwischen der zweiten und dritten 7 Min., zwischen der dritten und vierten 14 Min. und zwischen der vierten und fünften 5 Min. Nach der fünften Injection fiel der Druck vollständig; nun wurde, als das Pulsiren beider Ventrikel sehr schwach geworden war, Massage der Brust und künstliche Athmung (Ziehen an der Zunge) vorgenommen, aber diese Maassregeln verlängerten die Athmung nicht, und nach einigen tiefen Inspirationen hörte sie ganz auf. Schon nach der dritten Injection trat aus Mund und Nase eine Flüssigkeit hervor.

Druck- und Athemcurven. Der anfängliche Druck betrug in A. femor. 120 mm Hg, im Ventr. dext. 5 mm Hg; nach der ersten Injection stieg der Druck ein wenig in der Arterie und mehr als um das Dreifache bis 18 mm Hg im rechten Ventrikel; nach der dritten Injection fiel der arterielle Druck von 130 bis 60 mm Hg, stieg aber bald wieder bis zur früheren Höhe; im rechten Ventrikel stieg er anfänglich von 10 mm Hg bis 36—38 mm Hg, blieb dann, allmählich fallend, auf 18—20 mm Hg stehen. Nach der vierten Injection wiederholten sich dieselben Schwankungen des Drucks wie nach der dritten; Austreten von Flüssigkeit aus der Nase wurde bei 26 bis 32 mm Hg Druck im Ventrikel und 64 mm Hg in der Arterie beobachtet; endlich nach der fünften Injection fiel der arterielle Druck definitiv von 118 mm Hg bis auf 28 mm Hg, stieg im rechten Ventrikel für einige Secunden von 20 mm Hg bis 24 mm Hg, fiel dann wieder bis auf 20 mm Hg und hielt sich einige Minuten, bis ans Ende, auf dieser Höhe. Nachdem das Herz sich nach der Injection erholt hatte, fiel zwar der Druck im rechten Ventrikel im Vergleich zum ersten Moment nach der Injection, blieb



aber dennoch höher als der anfängliche; der Druck in A. femor. besserte sich nach den 4 ersten Injectionen, fiel nach der fünften vollständig. Puls 120 in 1 Min. vor der Injection, arhythmisch, die systolischen Elevationen klein, im rechten Ventrikel etwas grösser; nach der ersten Injection war der Puls ebenso, doch etwas regelmässiger. Nach der dritten Injection war Puls 180 in 1 Min., während derselben unregelmässig, später wieder regelmässig; dasselbe bei der vierten Injection. Das Austreten von Flüssigkeit aus der Nase wurde bei Puls 150 in 1 Min. beobachtet; in diesem Moment wurden die systolischen Elevationen im Ventr. dext. bedeutend grösser, nach 1 Min. aber wieder kleiner. Nach der fünften Injection war der Puls in der Arterie fadenförmig, im Ventrikel waren die Elevationen noch wahrnehmbar. Endlich ging die Druckcurve, die sich zu einer geraden gestaltet hatte, wieder in eine Curve mit seltenen Aufstiegen sowohl in der Arterie, als auch im Ventrikel über. Diese Erscheinung wiederholte sich im Laufe von 3 Min. — die Periode der Agonie — dreimal und endlich fiel der Druck definitiv. Der Moment des Auftretens von Wellen in den Druckcurven entspricht der Exspiration in der Diaphragmacurve, wobei diese sich von ihrer Abscisse entfernt, und die Exspiration giebt eine Reihe von Aufstiegen, die darauffolgende Inspiration zeigt fast gar keine Schwankungen; in diesem Moment geht die Curve in Absätzen nach unten; beide Perioden dauern 20—30 Sec. (s. Abb. 3). In diesem Versuch fiel der arterielle nach der dritten Injection um 84 pCt., stieg der Druck im rechten Ventrikel um 200—500 pCt. und noch mehr. Während der letzten 5 Min. verharrte er auf einer Höhe, die die anfängliche um 300 pCt. übertraf.

Auf Grund unserer Versuche mit mechanischem Oedem gelangen wir zu folgenden Schlüssen:

1. Experimentelles, mechanisches, acutes Lungenödem wird bei Hunden durch gewisse Manipulationen ziemlich leicht hervorgerufen.

2. Die Stauung und die Druckerhöhung im Lungenkreislauf, besonders im System der Lungenarterie, ist dabei sehr gross (nicht weniger als 100 pCt. des anfänglichen Drucks in der Lungenarterie).

3. Druckerhöhung bloss auf der venösen Seite des Lungenkreislaufs, wie bedeutend sie auch sei, genügt nicht, um Lungenödem hervorzurufen. (Versuche 11, 12 u. a.)

4. Die Versuche mit Embolie der Lungencapillaren zeigen, dass eine Druckerhöhung bloss auf der arteriellen Seite des kleinen Blutkreislaufs und im anfänglichen Theil der Lungencapillaren genügt, damit ein starkes Lungenödem zu Stande komme. Die mikroskopische Untersuchung kann zeigen, wie gross dabei die Rolle der Veränderungen ist, welche die Gefässwände durch die Eintragung einer Menge Sem. lycopodii (Emboli) erfahren.

5. Der arterielle Druck im grossen Blutkreislauf fällt, aber zu starkes und rasches Fallen des Drucks (mehr als 50 pCt. des anfänglichen) ist schon ein für das Zustandekommen von Oedem ungünstiges Moment, wahrscheinlich in Folge der ungenügenden Blutzufuhr zum rechten Herzen und der in Folge dessen ungenügenden Druckerhöhung im System der Lungenarterie.

6. Künstliche und starke Hydrämie, mit Stauung combinirt, begünstigt das Zustandekommen von Oedem (Versuch mit Infusion in die linke Vorkammer).

7. In Folge der Erniedrigung des arteriellen Drucks ist bei mecha-



nischem Oedem die Spannung der Arterienwände verringert, was bei der Untersuchung des Pulses beim Menschen in Fällen von Lungenödem von Bedeutung ist.

8. Die Pulsschläge während der Entwickelung eines mechanischen Oedems können ihrer Frequenz, Stärke und ihrem Rhythmus nach verschieden sein. Oedem kann sich sowohl bei regelmässigem als bei arhythmischem Puls entwickeln.

9. Steigerung der Energie der Arbeit des rechten Ventrikels ist fast eine beständige Bedingung bei der Entwickelung des mechanischen Lungenödems.

10. Von einer Lähmung des linken Ventrikels in Welch's Sinne kann man bei unseren Versuchen nicht reden; wohl zeigen die Curven, dass die gewöhnlich gesteigerte Thätigkeit des rechten Ventrikels die Arbeit des linken an Dauer übertraf; ganz am Ende des Versuchs zeigte während 1—2 Minuten die Arterie an ihrer Curve schon keine Schwankungen mehr, während Elevationen des rechten Ventrikels noch deutlich zu sehen waren; in diesem Moment trat im linken Ventrikel in der That schon Lähmung ein, im rechten noch nicht; nähme man jedoch Welch's Ansicht über die Lähmung des linken Herzens als der causa efficiens des Oedems an, so müsste man auch die Entwickelung dieses letzteren von diesem Moment herleiten, d. h. es für ein agonales halten; die Auscultation und die Besichtigung der Lungen während der Versuche haben aber gezeigt, dass das Lungenödem sich lange vor diesem Moment entwickelt, wenn ein Unterschied in der Thätigkeit der Ventrikel oder, richtiger, im Druck in diesem und jenem Blutkreislauf vorhanden ist, von der Lähmung des linken Ventrikels aber noch nicht die Rede sein kann. Das zu dieser Zeit beobachtete Fallen des Drucks in den Arterien des grossen Blutkreislaufs kann jedoch nicht einzig für das Resultat der Insufficienz des linken Ventrikels (z. B. in Folge einer verschlechterten Ernährung desselben) angesehen werden; zum Theil muss das Fallen des Drucks der durch die mechanischen Hindernisse verringerten Blutzufuhr in das arterielle System des grossen Blutkreislaufs zugeschrieben werden.

11. Was somit den Blutabfluss aus dem kleinen Blutkreislauf auch hindern möge: Aortenverengerung, Raumverminderung des linken Vorhofs (z. B. in Folge von Druck seitens einer Geschwulst auf dieselben), acuter Verschluss einer grossen Anzahl von kleinen Zweigen der Lungenarterien und Capillaren (fettige Embolie), Insufficienz des linken Ventrikels, insbesondere bei einer gewissen Combination von Störungen in der Communication der Höhlen des Herzens miteinander (combinirte Herzfehler beim Menschen nach Sahli, Versuche mit Beschädigungen des Herzens von Rosenbach (55), — sobald all diese Momente eine grosse Druckerhöhung in der Lungenarterie herbeiführen, ist acutes Stauungsödem zu erwarten, insbesondere in den Fällen, wenn ein solcher Zustand des Organismus von verschlechterter Ernährung im Allgemeinen, Veränderung der Zusammensetzung des Blutes (z. B. Hydrämie), folglich auch von Veränderung in der Ernährung der Gefässwände begleitet ist.



Toxisches Oedem.

Späteren Arbeiten gemäss, müssen die mechanischen Ursachen des acuten Lungenödems beim Menschen im Vergleich zu den toxischen und entzündlichen im weiteren Sinne des Wortes in den Hintergrund treten. Bei seinen Experimenten mit Aethern (Schwefeläther, Essigäther und Butteräther) gelangte Löwit auf Grund der von ihm erhaltenen kymographischen Data zu dem Schluss, dass dabei von Stauung im Lungenkreislauf nicht die Rede sein kann. Winkler dagegen bei seinen Versuchen mit Amylnitrit und v. Zeissl mit einer Jodlösung in Natriumjodid constatirten beim Eintreten des Oedems, in Folge der Injection dieser Substanzen, starke Stauungserscheinungen in den Lungen mit Druckerhöhung im linken Vorhof und Entwickelung der sogenannten Lungenschwellung und Lungenstarrheit. Dasselbe hebt auch Grossmann in seiner Arbeit über durch Muscarin hervorgerufenes Lungenödem hervor. Teissier und Guinard waren nicht im Stande, durch Anwendung mechanischer Verfahrungsweisen Lungenödem hervorzubringen, erhielten es aber leicht durch Injection von Salicylmethyl in das Blut von Thieren sogar dann, wenn sie vorher keine mechanischen Störungen im Blutumlauf der Versuchsthiere verursacht hatten; diese Autoren führen die Druckcurven an und behaupten, dass die Ursache des Entstehens des Oedems die toxischen Eigenschaften des Salicylmethyls sind, und dass die mechanischen Störungen des Blutumlaufs erst in zweiter Reihe kommen. Noch früher beobachteten Chanoz und Doyon bei ihren Versuchen mit Amyl-Salicyläther Lungenödem; sie führen aber keine Angaben über die Messungen des Blutdrucks an.

Klinisch wurden schon oft Fälle von Lungenödem durch Einathmen von Chlor, Salpetersäure, Kohlensäure (Sticker), Chloroform und besonders Aether — Poppert, Morton und Saundby — constatirt.

Carrion und Hallion, die eine concentrirtere Chlornatriumlösung (10:1000), Amblard, der eine 10proc. Rohrzuckerlösung, und Bouchard und Claude, die Adrenalin injicirten, riefen Lungenödem hervor, oder beobachteten solches; aber diese Forscher hatten nicht die Absicht, die Veränderungen des Blutdrucks dabei zu studiren, weshalb diese Seite der Frage in ihren Arbeiten unberücksichtigt blieb. Ganz unlängst (im Jahre 1909) erschien eine experimentelle Arbeit von Miller und Matthews, in dieser berichten die Autoren über eine Reihe von Versuchen sowohl mechanischen Charakters, als auch mit verschiedenen chemischen Substanzen, welche in dieser Hinsicht theils schon untersucht worden waren, theils von den Autoren zum ersten Mal zum Zweck der Erforschung der Pathogenese des Lungenödems angewandt wurden. Zu den ersteren gehören: Essigäther, Jod in einer Jodkalilösung, Adrenalin; zu den letzteren: Stickstoffoxyddämpfe, Ammoniaklösung, Blausäure. Wie aus dem oben angeführten Referat dieser Arbeit ersichtlich ist, legen auch diese Autoren den mechanischen Ursachen in der Entstehung des Lungenödems eine verhältnissmässig weniger wichtige Bedeutung bei.

Um eine klarere Vorstellung von den Veränderungen zu erhalten, welche im Blutkreislauf bei der Entwickelung eines toxischen Lungen-



ödems entstehen, leiteten wir eine Reihe von Versuchen mit toxischen Substanzen ein. Unter den verschiedenen in dieser Beziehung erforschten Giften und anderen Substanzen verursachen Lungenödem folgende: Argentum nitricum, Methylium salicylicum, Aether sulfuricus, Aether aceticus, Aether butyricus, Jodum, Amylnitrit, Adrenalin, Acidum hydrocyanic., Chloralhydratum, Morphium, Aether amylosalicylicus, Stickstoffoxyd, Ammoniaklösung, Arsen (letzteres durch Bildung von Coagula in den Lungenvenen und im linken Vorhof) und wahrscheinlich noch viele andere. In unserer Untersuchung studirten wir den Mechanismus des Zustandekommens des Lungenödems und die es begleitenden Störungen des Blutkreislaufs und der Athmung, indem wir durch Injection von Silbernitratlösungen, Methylsalicyl und Schwefeläther ins Blut Oedem hervorriefen.

Versuche mit Silbernitrat.

Die Zahl der Versuche mit Höllenstein betrug 36; in 34 Fällen wurde Oedem erhalten. Unter den verschiedenen Bezirken des Gefässsystems maassen wir den Druck in A. femor., Ventr. dext., Atr. dext., A. pulm., Atr. sin., Ventr. sin. In einzelnen Versuchen registrirten wir ausserdem die Athmung (Thorax, Diaphragma), das Volum der Lungenlappen, den intrapulmonalen, intrapleuralen und intrapericardialen Druck; prüften den Einfluss auf das Zustandekommen des Höllensteinödeme einer Injection von Adrenalin, Atropin, der Obturation der V. cav. inf., die Veränderung der Gerinnbarkeit des Blutes unter dem Einfluss des $AgNO_3$. Wir geben hier die Protokolle nur folgender 5 Versuche:

23. Versuch. Der Blutdruck wird in A. femor. und im Ventr. dext. gemessen; ausserdem werden die Bewegungen des Thorax und des Diaphragma registrirt. Mittelgrosser Hund. Gewöhnliche Narkose. Zuerst wurden die normalen Curven registrirt, dann durch einen in den rechten Ventrikel eingeführten Katheter mittels einer Spritze 2 ccm einer 2proc. Höllensteinlösung injicirt.

Um der Fällung des Silbers aus der Lösung schon im Herz-Katheter, vor dem Eintritt ins Blut, vorzubeugen, wurde dasselbe vor der Injection der Silberlösung mit destillirtem Wasser angefüllt und nach der Injection, um jene weiterzuschaffen, noch etwas Wasser nachgeschickt. Der Druck in A. femor. begann zu fallen, im Ventr. dext. zu steigen. Bei der Auscultation des Thorax konnte kein Rasseln vernommen werden. Nach kurzdauernder Besserung des arteriellen Druckes begann er wieder zu fallen, und 6 Min. nach der Injection der Silbernitratlösung verendete das Thier.

Obduction. Lungenödem. Die Lungen sind stark vergrössert, von gelblichrother Färbung, fallen nicht zusammen; aus der Trachea und den Bronchien sehr reichliche Ausscheidung schaumiger Flüssigkeit, wie auch aus den Schnitten des Lungengewebes. Mässige Blutanfüllung der Lungen.

Es wurden 30—40 ccm der blassrothen, schaumigen Oedemflüssigkeit gesammelt, abcentrifugirt und filtrirt. Salzsäure bewirkte einen schwachen Niederschlag, der in Ammoniakflüssigkeit (NH_4OH) löslich und in Salpetersäure (HNO_3) unlöslich war, somit wurde in der Oedemflüssigkeit die Gegenwart von $AgNO_3$ constatirt. Unter dem Mikroskop wurde im anfänglichen Centrifugat nichts gefunden.

Die Druckcurven und Curven der Athembewegungen. Der Druck in A. femor. fiel von der anfänglichen Höhe 112 m Hg in $1^1/_4$ Min. bis auf 69 mm Hg; nach kurzer Besserung fiel er aufs neue und fuhr bis ans Ende fort zu fallen.

Im Ventr. dext. war der Druck vor der Injection 7 mm Hg; nach $1^1/_4$ Min. fing



er an zu steigen und erreichte in $1^{1}/_{2}$ Min. 26 mm Hg; darauf begann er zu fallen und war nach $3^{1}/_{2}$—4 Min. (vom Beginne des Steigens gerechnet) niedriger als der anfängliche; die systolischen Elevationen in der Arterie wurden nach der Injection zwei Mal kleiner, im rechten Ventrikel waren sie die erste Zeit danach unverändert; als aber der Druck im Ventrikel geringer als der anfängliche geworden war — 5 Min. nach der Injection —, wurden die systolischen Elevationen fast zwei Mal grösser.

Die Curve der Diaphragmabewegungen entfernte sich gegen das Ende fast um anderthalb Mal weiter von der Abscisse, als es anfänglich der Fall war, die Excursionen aber wurden vier Mal kleiner; die Thoraxcurven entfernten sich von der Abscisse nicht und gingen aus einer gebogenen fast in eine gerade Linie über; diese Veränderungen der Athemcurven drücken eine bedeutende Vergrösserung der Lungen und zugleich eine Verkleinerung ihrer Athembewegungen aus; auch die Section bestätigte die Vergrösserung der Lungen. — Vor der Injection war Puls 93 in 1 Min., nach derselben 132, weniger voll, ziemlich regelmässig; die respiratorischen Schwankungen der Druckcurve sind wenig ausgeprägt. Der Puls bewahrte seinen regelmässigen Rhythmus bis ans Ende, wurde aber immer schwächer (die systolischen Elevationen werden immer kleiner). Am Ende des Versuchs war Puls 81 in 1 Min. (s. Fig. 4).

24. Versuch. Derselben Art. Grosse Hündin von 27 kg Gewicht. Die Herzthätigkeit ist schon von Anfang etwas arhythmisch. Die Höllensteininjection wurde drei Mal vorgenommen: 1 ccm einer 3proc. Lösung, nach 8 Min. 2 ccm, nach 10 Min. noch 3 ccm. Starkes Rasseln bei der Auscultation wurde 4—5 Min. vor Beendigung des Versuchs constatirt, als der Druck in A. femor. stark gefallen, im rechten Ventrikel dagegen auf der früheren Höhe geblieben war. Während des krampfhaften agonalen Hineinziehens des Diaphragma, dessen Excursionen zu dieser Zeit viel kleiner geworden waren, trat eine sehr starke Ausscheidung einer schaumigen Flüssigkeit aus der Nase ein. Der rechte Ventrikel fuhr fort, noch 2—3 Min. lang zu registriren, nachdem der Druck in A. femor. vollständig gefallen war; auch krampfhafte Athembewegungen waren noch zu bemerken.

Obduction: Oedem. Die Lungen sind stark aufgeblasen, fallen nicht zusammen, die oberen Lungenlappen haben röthlich-gelbe Färbung, die unteren sind dunkel, gestaut; sehr viel schaumige Flüssigkeit in der Trachea, den Bronchien und in den Lungenschnitten; aus den unteren Lungenlappen fliesst vom Schnitt eine grosse Menge dunkler, theils schaumiger Flüssigkeit; die oberen enthalten durchgängig eine schaumige, durchsichtige Flüssigkeit. Beim Druck knistern die Lungen; die unteren Lungenlappen sind dicht, und der Finger hinterlässt nur bei starkem Andrücken eine Spur.

Die Herzmuskeln, besonders des linken Ventrikels, sind sehr dunkel (beinahe violett) gefärbt.

Druck- und Athemcurven. Der Druck in A. femor. vor der Höllensteininjection 98 mm Hg; nach der 1. und 2. blieb er wie vorher und begann erst nach der 3. rasch zu fallen.

Im Ventr. dext. war der Druck vor der Injection 5 mm Hg, nach derselben fiel er sogar ein wenig, nur die systolischen Elevationen wurden etwas grösser. In den zwei letzten Minuten des Versuchs, als der Druck in A. femor. stark zu fallen begann, stieg er im Ventr. dext. bis 7—8 mm Hg und die systolischen Elevationen wurden kleiner.

Die Athemcurven boten nach den 2 ersten Injectionen keine scharfen Veränderungen, nur hart vor der 3. und besonders danach zeigten die Athemcurven die Neigung, sich von der Abscisse zu entfernen, was von einer Volumvergrösserung der Lungen zeugte; zugleich wurde die Athmung langsamer, was besonders an der Diaphragmacurve sichtbar ist, deren Athempausen beinahe drei Mal länger geworden sind als vordem und deutliche Pulsschwingungen erhalten haben. In den letzten 2 Min. des Versuchs haben sich die Athemcurven bedeutend von ihrer Abscisse entfernt, der Athem



ist unregelmässig und wieder frequenter geworden; der Druck in A. femor. ist gefallen, im Ventr. dext. gestiegen.

Der Puls war vor der Injection 78 in 1 Min., regelmässig, nach der 1. Injection 84, als Rasseln beobachtet wurde 93 in 1 Min. Dann wurde der Puls langsamer, und nur am Ende des Versuchs erreichte die Frequenz 135 in 1 Min. und er wurde fadenförmig. Die Athemschwankungen der Druckcurve wurden am Ende des Versuchs kleiner.

34. Versuch. Silbernitrat und Messung des Druckes im linken Vorhof. Mittelgrosser Hund, 17200 g schwer. Der linke Vorhof war diesmal nicht mit einem Quecksilbermanometer, sondern mit einem elastischen, in der Form einer Metallkapsel, verbunden, welche aus 2 halbkugelförmigen, durch eine Gummimembran getrennten Hälften bestand. Die untere Hälfte der Kapsel war mit 1 proc. Natriumcitratlösung angefüllt und mit einer in den linken Vorhof eingesetzten Canüle, die obere mit einer Marey'schen Trommel verbunden. Injection von $1^1/_2$ ccm 2 proc. $AgNO_3$-Lösung in den rechten Ventrikel, nach 5 Min. eine zweite Injection einer gleichen Menge, nach 16 Min. eine dritte von 3 ccm, nach welcher, 6 Min. später, das Thier verendete. Von der 1. Injection an dauerte der Versuch 28 Min., es wurden 6 ccm 2 proc. Silbernitratlösung injicirt. Nach der zweiten Injection, kurz vor der dritten, gab ein aus dem oberen linken Lungenlappen resecirtes Stück beim Zusammenpressen ausser Blut auch schaumige Flüssigkeit von sich.

Obduction: Oedem. Schaumige Flüssigkeit in der Trachea; trotz der künstlichen Athmung sind die Lungen ziemlich voluminös, die unteren Lappen von violetter Farbe; am Schnitt in den unteren Lappen eine grosse Quantität brauner, zum Theil schaumiger Flüssigkeit; in den Gefässen schwarzes, flüssiges Blut. Keine Coagula in den Höhlen des Herzens.

Druckcurven. Der anfängliche Druck in A. femor. 160 mm Hg, im Ventr. dext. 12 mm Hg; nach der 1. Höllensteininjection fiel hier der Druck etwas, aber die systolischen Elevationen wurden grösser; der Druck in der Arterie blieb unverändert oder stieg sogar ein wenig; der Druck im Atr. sin. stieg, hielt so ungefähr $1^1/_2$ Min. an und kehrte dann zur früheren Höhe zurück; nach der 2. Injection fing der Druck im Ventr. dext. an zu steigen und erreichte 18 mm Hg bei 138 mm Hg des arteriellen Druckes (dieser war etwas niedriger geworden); der Druck im Atr. sin. begann zu fallen, zuletzt unter die Abscisse, zugleich wurden die Schwankungen aller drei Curven (die Elevationen) kleiner.

Gesteigerter Druck im Ventr. dext. hielt sich, bald steigend, bald fallend, bis zur 3. Höllensteininjection; der Druck im A. femor. hielt sich ebenfalls (gegen 140 mm Hg). Der Druck im Atr. sin. besserte sich, nachdem er 4 Min. unter der Abscisse sich gehalten hatte. Nach der 3. Injection begann der arterielle Druck erst nach $3^1/_2$ Min. stark zu fallen; der Druck im rechten Ventrikel fiel bis auf 10 mm Hg, dessen systolische Elevationen wurden wieder grösser, der Druck blieb bis ans Ende auf dieser Höhe; die Curve des linken Vorhofs, die schon vor der 3. Injection viel höher über ihrer Abscisse gestanden hatte als am Anfang des Versuchs, entfernte sich nach der Injection noch mehr von ihr und blieb bis zum Ende auf einer grösseren Entfernung von ihr als die anfängliche, wobei nach $3^1/_2$ Min. die Aufstiege des Vorhofsdrucks viel kleiner wurden und endlich ganz schwanden. Puls war vor der Injection regelmässig, 78 in 1 Min., blieb auch nachdem unverändert; man bemerkt eine Vergrösserung der systolischen Elevationen des rechten Ventrikels. $2^1/_2$ Min. nach der 2. Injection von $AgNO_3$ war Puls 138, klein (die systolischen Elevationen waren kleiner geworden), etwas arhythmisch, seine respiratorischen Schwankungen waren verschwunden. Die systolischen Elevationen des rechten Ventrikels hatten auch abgenommen (der Druck im Ventrikel war gestiegen). $3^1/_2$ Min. später nahm der Puls seine frühere Gestalt an, mit grossen respiratorischen Schwankungen, 66—60 in 1 Min.,



noch deutlich arhythmisch. Nach der 3. Injection blieb der Puls langsam, 48 in 1 Min., nach $4^1/_2$ Min. schwand er unter beständiger Abnahme vollständig.

35. Versuch. Wie der vorhergehende, nur anstatt im Ventr. dext. wurde der Druck in der Lungenarterie gemessen. Mittelgrosse Hündin, Gew. 18 kg. Der Druck wurde in A. femor. gemessen, ausserdem im Atr. sin. und in der Lungenarterie (zugespitzte Canüle). Normale Curven; dann wurden in den rechten Ventrikel 3 ccm 2proc. Höllensteinlösung injicirt. In der Lungenarterie begann der Druck stark zu steigen, gleichfalls in A. femor., im linken Vorhof zu fallen. Der frequent gewesene Pulsschlag wurde langsam, selten, wonach der Druck in A. femor. anfing zu fallen, im linken Vorhof zu steigen, in der Lungenarterie blieb er eine Zeitlang auf derselben Höhe; dann fing er an auch hier zu fallen, aber blieb im linken Vorhof bis zu Ende erhöht (die Feder zeichnete dann schon eine gerade Linie). Nach 10 Min. wurden weitere 2 ccm Höllensteinlösung injicirt, wonach der Druck in A. femor. und pulm. sogleich fiel. Der Versuch währte 12 bis 13 Min.

Obduction: Oedem. Die Lungen sehen marmorirt aus, pastös, sind im Ganzen wenig vergrössert, im unteren Theil der Trachea und in den Bronchien schaumige Flüssigkeit; aus den Schnitten fliesst viel braune Flüssigkeit hervor. Im Lungenlappen mit einer unterbundenen Vene ist das Oedem geringer. Im rechten Herzen eine grosse Menge schwarzer Coagula, im linken wenig. In den Aesten der Lungenarterie schwarzes Blut.

Druckcurven. Vor der Injection war der Druck in A. femor. 98 mm Hg; die systolischen Elevationen ihrer Curve sind sehr klein; in der Lungenarterie 24 mm Hg, ihre systolischen Elevationen sind auch klein; im linken Vorhof $2-2^1/_2$ mm Hg. Nach der Injection allmähliches Steigen des Drucks sowohl in A. femor. als in A. pulm., in ersterer bis 126 mm Hg, in letzterer bis 64 mm Hg; in beiden, besonders in A. pulm. sind die systolischen Elevationen grösser geworden; im linken Vorhof fiel der Druck unmittelbar nach der Injection um ein Drittel und blieb 2 Min. lang niedrig, kehrte dann zur früheren Höhe zurück und stieg sogar ein wenig, 3 Min. nach der Injection war er 4 mm Hg und blieb so gegen 2 Min. Zugleich begann der Druck in A. femor. zu fallen und war hier nur 66 mm Hg, während er im linken Vorhof, wie erwähnt, 4 mm Hg betrug, in A. pulm. gegen 50 mm Hg. Die systolischen Elevationen in den Arterien sind immer noch grösser als die anfänglichen, im linken Vorhof sind die Pulswellen deutlich zu sehen. 7 Min. nach der Injection beträgt der Druck in A. femor. 54 mm Hg, in A. pulm. 42 mm Hg, die Elevationen sind noch immer gross, im linken Vorhof 3—4 mm Hg, die Pulswellen sind schwächer ausgeprägt. Puls langsam, 60 in 1 Min. Darauf fiel der Druck während $3^1/_2$ Min. in A. femor. und pulm.; im linken Vorhof blieb er auf derselben Höhe, obgleich dessen Feder 2 Min. lang schon eine Gerade zeichnete. Jetzt wurde die 2. Injection gemacht, worauf der Druck sogleich definitiv fiel.

43. Versuch. Durch $AgNO_3$-verursachtes Oedem. Messung des Drucks in A. femor., Ventr. dext. und Ventr. sin. Mittelgrosser Hund von 18,5 kg. Ein Katheter, ähnlich dem, welcher in den rechten Ventrikel eingeführt wurde, aber kürzer und enger, wurde durch A. subclav. dext. in den linken Ventrikel eingeführt. Für die Curve des linken Ventrikels wurde wegen ihrer Entfernung von den übrigen eine besondere Abscisse geführt. Nach der Registrirung der normalen Curven wurden in den rechten Ventrikel 2 ccm 3proc. Arg. nitr., nach 5 Min. andere 2 ccm derselben Lösung injicirt. Mittels Auscultation wurde der Moment des ersten Rasselns notirt. 20 Min. nach der 1. Injection Austritt einer schaumigen Flüssigkeit aus Mund und Nase. Bald darauf ging das Thier zu Grunde.

Obduction. In den Lungen die gewöhnlichen Erscheinungen durch $AgNO_3$ hervorgerufenen Oedems. Die Lage der Katheter in den Ventrikeln ist richtig.



Druckcurven und Rasseln. Nach der 1. Injection wurden in den Druckcurven keine scharfen Veränderungen bemerkt ausser Arhythmie in der Herzthätigkeit und Tendenz zur Drucksteigerung im rechten Ventrikel; 3 Min. nach der 2. Injection bedeutende Verminderung der Elevationen des linken Ventrikels; in A. femor. eine sehr geringe Drucksteigerung und eine gleiche Verkleinerung der Zacken der Curven; dagegen erreichten die Elevationen im Ventr. dext. fast das Dreifache der anfänglichen Höhe und übertrafen diejenigen des Ventr. sin., und der Druck stieg um das Doppelte, von 8—10 mm Hg bis 18—26 mm Hg. Nach einer Minute wuchsen die Elevationen des linken Ventrikels an, ohne die frühere Höhe zu erreichen und begannen nach 2 Min. allmählich wieder kleiner zu werden und gingen bis $^1/_{10}$ ihrer anfänglichen Höhe hinunter. Zugleich mit der Verkleinerung der systolischen Elevationen wurden auch die diastolischen Senkungen der Curve des linken Ventrikels kleiner. Auch der Puls wurde in A. femor. kleiner, aber der Druck fing erst 7 Min. nach der 2. Höllensteininjection an zu fallen, beständig progressirend. Im rechten Ventrikel vor dem Fallen des Drucks in A. femor. wurden verstärkter Druck und höhere Elevationen beobachtet; seit diesem Moment kehrte der Druck im rechten Ventrikel zum anfänglichen zurück, die Elevationen aber waren trotzdem doppelt so gross, endlich wurden sie kleiner, obgleich der Druck sich noch hielt. Am Ende des Versuchs, vor dem definitiven Fallen des Drucks, waren die Curven des linken und des rechten Ventrikels einander sehr ähnlich, sowohl ihrer Grösse als ihrer Form nach. Der anfängliche Druck in A. femor. war 105 mm Hg. Mässiges feuchtes Rasseln stellte sich 3 Min., kleinblasiges 6 Min. nach der 2. Injection ein bei erhöhtem Druck in A. femor. bis 120 mm Hg und bis 18 mm Hg erhöhtem Druck im Ventr. dext., subcrepitirendes Rasseln wurde constatirt, als der Druck in A. femor. bis auf 74 mm Hg gefallen war, dort und im linken Ventrikel waren die systolischen Elevationen sehr klein; im rechten Ventrikel kehrte der Druck zur anfänglichen Höhe, 8 mm Hg, zurück, und die systolischen Elevationen waren mehr als zweimal so gross wie im linken.

Puls vor der Injection 99 in 1 Min., etwas arhythmisch, nach der Injection 90 in 1 Min., die systolischen Elevationen des rechten Ventrikels waren grösser, obgleich der Druck durchschnittlich derselbe war, im linken Ventrikel waren die systolischen Elevationen etwas kleiner geworden. Nach 2 Min. 20 Sec. hatte die Pulsfrequenz zugenommen und 162 in 1 Min. (27 in 10 Sec.) erreicht, die systolischen Elevationen aller drei Curven waren bedeutend kleiner geworden. Gleich nach der 2. Injection war Puls 75 in 1 Min., $2^1/_2$ Min. nach derselben 90, die systolischen Elevationen des rechten Ventrikels denen des linken gleich; mässiges feuchtes Rasseln. Die systolischen Elevationen der A. femor. wurden kleiner, dann wieder grösser, entsprechend den systolischen Elevationen des linken Ventrikels, welche wieder die des rechten an Höhe weit übertrafen. Nach $5^1/_2$ Min. wurden die Elevationen der Arterie kleiner, diejenigen des linken Ventrikels waren auch kleiner als die des rechten. Die Athemschwankungen der Curve waren fast verschwunden. 6 Min. nach der 2. Injection von $AgNO_3$ war Puls 120; kleinblasiges Rasseln constatirt. Der Druck im rechten Ventrikel ist erhöht. Der arterielle Druck fällt allmählich, die Elevationen der Arterie und des linken Ventrikels werden stark verkleinert; im rechten fällt der Druck ebenfalls, aber seine systolischen Elevationen verkleinern sich nicht so scharf (9 Min. nach der Injection ist Puls 111 in 1 Min.). Massenhaftes feuchtes Rasseln. Noch nach 3 Min. Puls 150 in 1 Min., filiformis, die Elevationen des linken Ventrikels sind $1^1/_2$mal kleiner als die des rechten. Nach $^1/_2$ Min. schaumige Flüssigkeit aus Mund und Nase. Puls 27 in 1 Min., jetzt werden die seltenen systolischen Elevationen im linken Ventrikel und in der Arterie grösser als im rechten und endlich während 3 Min. wurde die Registration aller drei Curven sistirt.

Die Versuche mit Höllenstein können in zwei Kategorien getheilt werden: eine, in welcher keine mechanischen Momente, die das



Zustandekommen des Oedems durch Steigerung des Blutdrucks im Lungenkreislauf hätten fördern können, beobachtet wurden, und eine andere, in welcher diese Momente in einem gewissen, oft bedeutenden Grade, allein stets in der arteriellen Seite und nicht weiter als in den Capillaren des kleinen Blutkreislaufs, ausgeprägt waren.

Die erste Kategorie umfasst 10 Versuche, darunter die obenbeschriebenen Versuche 24 und 34. Im ersteren begann der arterielle Druck nach der Höllensteininjection, gegen 0,007 auf jedes Kilo Körpergewicht, in drei Ansätzen erst nach der 3. Injection zu fallen; im rechten Ventrikel fand nach den zwei ersten Injectionen Verminderung des Drucks mit Vergrösserung der systolischen Elevationen statt und stieg derselbe um 50 pCt. erst am Ende des Versuchs (nach der 3. Injection).

Feuchtes Rasseln wurde in diesem Versuch 5 Min. vor dem Ende (25 Min. nach Beginn des Versuchs) bei stark vermindertem Druck in der Arterie und fast unverändertem im Ventrikel, bei etwas beschleunigtem, doch regelmässigem Puls gehört. Die Athmungscurven entfernten sich von der Abscisse vor der 3. Injection, 8—10 Min. vor dem Eintritt des feuchten Rasselns; dabei wurde das Athmen langsam, in der Folge auch oberflächlich.

In Versuch 34 erwiesen sich die Druckverhältnisse complicirter. Nach der 1. Höllensteininjection waren sowohl der arterielle Druck als der Druck im linken Vorhof $1^1/_2$ Min. lang etwas erhöht, kehrte dann aber zur Norm zurück; als Ursache des Steigens des arteriellen Drucks kann ein Reflex vom rechten Herzen, oder von den Aesten der Lungenarterie aus auf das vasomotorische Centrum, oder eine directe Reizung dieses Centrums angesehen werden. Zugleich mit dem Steigen des arteriellen Drucks wurde, wie gesagt, Druckerhöhung auch im linken Vorhof beobachtet, im rechten dagegen Fallen des Drucks. Nach der 2. Injection fiel der arterielle Druck um 12 pCt.; der Druck fiel im linken Vorhof (die Curve liegt unterhalb der Abscisse), stieg im rechten Ventrikel um 60 pCt. Diese Druckverhältnisse dürften sich durch das Entstehen von Hindernissen in den Capillaren, oder in den feinen Verzweigungen der A. pulm. (den Anfängen der Venen) erklären lassen. Nach der 3. Injection — das gewöhnliche Fallen des arteriellen Drucks, eine geringe Druckverminderung im rechten Ventrikel, im linken Vorhof dagegen, wo der Druck schon vor der 3. Injection höher als der anfängliche war, stieg er danach noch höher und blieb so bis zu Ende (nach $3^1/_2$ Min. wurde infolge eines Coagulums die Curve nicht mehr vermerkt, und nach weiteren $2^1/_2$ Min. starb das Thier).

Wodurch lässt sich die Drucksteigerung im Vorhof erklären? $3^1/_2$ Min. nach der 2. Injection wurde der Puls arhythmisch und langsam, mit grossen Schwankungen — Vaguspuls; nach der 3. Injection progressirte dieser Charakter des Pulses, und lässt sich die Stauung und die Drucksteigerung im linken Vorhof eben durch diesen langsamen Puls mit grossen Diastolen und allmählich schwächer werdenden Systolen erklären; infolge der verminderten Blutzufuhr zum rechten Herzen fiel der Druck in diesem. Das mechanische Moment war in diesem Versuch schwach ausgedrückt und trat ausser einer zeitweiligen Druckerhöhung im rechten

Ventrikel durch eine Vergrösserung der systolischen Elevationen desselben während der Druckerhöhung zu Tage.

Die Quantität des angewandten Höllensteins betrug 0,007 pro Kilo Körpergewicht.

Zur zweiten Kategorie gehören 26 Versuche, darunter Versuch 23. Nach der Höllensteininjection fiel der arterielle Druck (nach $1^{1}/_{4}$ Min.) um 39 pCt., stieg im rechten Ventrikel in demselben Zeitraum um 300 pCt.[1]) und fiel, nachdem er sich $1^{1}/_{2}$ Min. gehalten hatte (unter den anfänglichen).

43. Versuch. Nach der 2. Injection stieg der Druck im rechten Ventrikel um 125—150 pCt. und hielt sich solange, bis der Druck in der Arterie zu fallen begann (7 Min.). 3 Min. nach der 2. Injection wurde die Thätigkeit des linken Ventrikels bedeutend schwächer (Kleinerwerden der systolischen Elevationen), während die Thätigkeit des rechten Ventrikels viel stärker wurde (die Elevationen desselben wurden grösser als die des linken Ventrikels), der Druck in demselben war, wie erwähnt, erhöht. Trotz des Schwächerwerdens der Contractionen des linken Ventrikels stieg auch der arterielle Druck etwas auf eine Zeitlang, in Folge der Beschleunigung seiner Thätigkeit. (0,006 Höllenstein auf 1 Kilo Körpergewicht.)

Mittelstarkes feuchtes Rasseln wurde nach 3 Min. constatirt, kleinblasiges feuchtes 6 Min. nach der Injection bei erhöhtem Druck sowohl in A. femor. (um 14 pCt.) als auch besonders im rechten Ventrikel (um 100 pCt.) Subcrepitirendes Rasseln bei vermindertem Druck in der Arterie und dem anfänglichen im Ventrikel. Puls stieg von 99 Schlägen bis 120 bei verminderter Fülle; darauf wurde Puls noch schwächer. Unter Ausscheidung einer schaumigen Flüssigkeit aus der Nase wurde der Puls sehr langsam — 27 in 1 Min. mit ausgeprägten Elevationen, hoch aber leer. Zu dieser Kategorie gehört auch Versuch 35.

Wieviel Zeit muss nach der Injection vergangen sein, damit sich ein Lungenödem entwickle? Aus Versuch 50 (Excision von Stückchen aus der Lunge) folgt, dass nach 2 Min. die Anfüllung der Lungen mit Blut scharf ausgeprägt ist, dass nach 5 Min. alle Oedemerscheinungen vorhanden sind, dass folglich 4—5 Min. genügen, damit bei der gehörigen Höllensteindosis, im gegebenen Fall 0,0026 pro Kilo, selbst bei künstlicher Athmung sich im Lumen der Bronchien Flüssigkeit zeige.

Die von uns in den verschiedenen Versuchen pro Kilo Körpergewicht des Thieres angewandten Mengen salpetersauren Silbers betrugen: 0,002 (bei dieser Menge war der arterielle Druck nach 45 Min. noch gut; behufs Beendigung des Versuchs musste zur Elektropunctur des Herzens geschritten werden), 0,003 (Ableben bei natürlicher Athmung unter Oedemerscheinungen nach 1 Stunde), 0,005 (Ableben nach 55 Min.), 0,007 (Ableben nach 30 Min.).

Auf Grund der Betrachtung unserer Höllensteinversuche gelangen wir zu folgenden Schlüssen:

1) Der Procentsatz der Drucksteigerung wurde überall in runden (ganzen) Zahlen berechnet.



Die Injection von Höllenstein in den rechten Ventrikel bewirkt in den meisten Fällen Druckerhöhung in demselben und in der Lungenarterie, Druckerniedrigung im linken Vorhof und in der Aorta. In anderen Fällen fehlen diese Veränderungen des Drucks, und in einigen Versuchen beobachtet man anfänglich eine Steigerung des arteriellen Drucks, welche von der Reizung des vasomotorischen Centrums durch den Höllenstein abhängt.

Die Herzthätigkeit ist beim Höllensteinödem gewöhnlich verändert; es entwickelt sich Asynergie der Herzkammern: die rechte contrahirt sich stärker, während in der linken sich im Gegentheil geschwächte Thätigkeit bemerkbar macht. Bei der Injection von Höllensteinlösung in den linken Ventrikel zum Zweck, die Veränderungen in der Thätigkeit beider Herzkammern beim unmittelbaren Eintritt dieser Substanz in die Coronargefässe zu bestimmen, wurde in beiden Schwächerwerden der Contractionen beobachtet.

In der Veränderung des Pulses nach der Höllensteininjection ist es schwer irgend eine Gesetzmässigkeit herauszufinden, doch constatirt man eine gewisse Beschleunigung der natürlichen Athmung, bei verringerter Fülle desselben, und umgekehrt bei beschleunigtem Puls bei künstlicher Athmung wird nach der Höllensteineinspritzung Neigung desselben zur Verlangsamung beobachtet. Bei wiederholten Injectionen wächst die Schwäche des Pulses allmählich an. In den letzten Minuten, wenn gehäuftes Rasseln gehört wird, oder Flüssigkeit aus Mund und Nase auszutreten beginnt, nimmt der Puls den Charakter eines seltenen, langsamen, mit hohen Aufstiegen an.

Das Volum des Herzens wird auf Kosten der Erweiterung seiner rechten Cavitäten grösser; das Volum des linken Ventrikels wird im ersten Moment nach der Injection, besonders in dessen Höhle, kleiner, kehrt aber dann zur anfänglichen Grösse zurück.

Die Zusammenstellung der erhaltenen Thatsachen leitet zu dem Schluss, dass die Ursache des Lungenödems bei der Höllensteininjection die toxische Wirkung des Silbernitrats auf die Wände der Lungencapillaren erscheint, und dass das Höllensteinödem ein vorherrschend toxisches Oedem ist. Die mechanischen Hindernisse der Fortbewegung des Blutes im kleinen Kreislauf, welche infolge von dessen Veränderung unter dem Einflusse des Höllensteins entstehen und zur Verlegung eines Theils der Capillaren durch die zerfallenen rothen Blutkörperchen führen, und auch infolge der Zusammenpressung der Capillaren durch die Oedemflüssigkeit eintreten, können die Entwicklung eines Oedems nur begünstigen, sind aber nicht durchaus nothwendig, wie dies die Fälle von Höllensteinödem beweisen, die nicht von Druckerhöhung im kleinen Blutkreislauf begleitet sind.

Was die Blutanfüllung der Lungen beim Oedem anbetrifft, so ist sie eine ungleiche in Abhängigkeit von der ungleichen Blutanfüllnng der Arterien und der Venen: die der Arterien nimmt zu, die der Venen wird geringer.

Die Athembewegungen werden beim Höllensteinödem allmählich schwächer infolge der verminderten Dehnbarkeit der Lungen durch



Schwellung, zum Theil infolge einer durch den Höllenstein bewirkten Lähmung des Athmungscentrums.

Die Athemcurven weisen auf eine Volumzunahme der Lungen und auf eine Verringerung der Athemexcursionen lange vor dem Eintreten des feuchten Rasselns hin, welches von Transsudation in die Alveolen zeugt. Diese Volumvergrösserung der Lungen kann schon 2—3 Min. nach der Injection bemerkt werden.

Die Versuche mit der Registrirung der Volumveränderung eines Lungenlappens zeigen, dass die Entwicklung eines Oedems bedeutende Vergrösserung der Lunge verursacht, was wenigstens in einem Theil der Fälle hauptsächlich der Durchtränkung der Gewebeinterstitien mit Flüssigkeit und der Transsudation dieser in die Alveolen zuzuschreiben ist; denn in den angeführten Versuchen war Blutstauung und folglich Blutanfüllung der Lungen, dem Fehlen einer Druckerhöhung im kleinen Blutkreislauf nach zu ertheilen, bei Weitem nicht scharf ausgedrückt.

Bei der Volumvergrösserung der Lungen infolge ihrer ödematösen Durchtränkung und zum Theil auch ihrer Hyperämie wird der intraalveolare Raum kleiner.

Die Methode der Messung des intrapleuralen Drucks, welche angewandt wurde, um den Moment der Volumvergrösserung der Lungen, mit anderen Worten des Anfangs des Oedems zu registriren, gab unbeständige Resultate; dies ist auf Rechnung des Umstandes zu setzen, dass in einigen Fällen die Vergrösserung der Lungen so zu sagen nach unten, in der Richtung des Diaphragma stattfindet, dessen Lage verändert und auf den Stand des intrapleuralen Drucks einen sehr unbedeutenden Einfluss ausübt.

Ein Höllensteinödem ist auch bei bedeutend vermindertem Blutzufluss zu den Lungen möglich; daraufhin darf man die Vermuthung aussprechen, dass ein Aderlass unter solchen Umständen keine verzögernde oder vorbeugende Wirkung haben kann.

Eine Gruppe von Versuchen mit Aether.

In der Klinik ist man schon längst darauf aufmerksam geworden, dass die Aethernarkose nicht selten tödtliches Lungenödem beim Menschen hervorruft. Schon im Jahre 1877 wurden solche Fälle beschrieben (Morton, Saundby), doch hat man sich dafür erst in den letzten 10 bis 15 Jahren im Allgemeinen interessirt und angefangen, sie umständlich zu beschreiben, hauptsächlich in England und Amerika, was dem zuzuschreiben ist, dass in diesen Ländern die Aethernarkose bevorzugt wird.

Auf die Eigenschaft des Aethers, experimentelles Lungenödem hervorzurufen, hat Löwit hingewiesen; wir haben nur mit Schwefeläther und weder mit Essigäther noch mit Buttersäureäther gearbeitet.

Wir stellten mit Aether im Ganzen 15 Versuche an, wobei in einem Fall kein Lungenödem erhalten wurde. Der Druck wurde in denselben Theilen des Gefässsystems gemessen wie in den Höllensteinversuchen. Es wurde die Athmung registrirt, in einigen Versuchen Auscultation angewandt. Auch die Wirkung des Aethers auf den intrapericardialen und intrapleuralen Druck sowie der Einfluss der Injection von Adrenalin auf



das Zustandekommen des Aetherödems wurden untersucht; desgleichen der Einfluss des Aethers auf die Gerinnbarkeit des Blutes. Wir geben die Protokolle folgender 4 Versuche.

59. Versuch. Einwirkung von Aether. Eine mehr als mittelgrosse Hündin von 16700 g Gewicht. A. femor. und Ventr. dext. zur Druckmessung; ein kleines Polster auf die linke Seite zur Registrirung der Athmung. Gewöhnliche Narkose. 0,5 ccm Aether sulf. in den rechten Ventrikel — Steigen der Athemcurve; dann noch 4 Injectionen in 5 Min. langen Zwischenräumen von 1, 3, 5, 5 ccm und zuletzt die 6. Injection von 10 ccm, wonach starkes Fallen des Drucks in A. femor., weniger starkes im rechten Ventrikel erfolgte; die Athemcurve ging in eine gerade Linie über, d. h. die Athmung hatte aufgehört; das Thier agonisirte während 2 Min.; zu dieser Zeit traten einige Tropfen Flüssigkeit aus der Nase.

Bei der Auscultation wurde kein Rasseln vernommen. Seit dem Moment der ersten Injection hatte der Versuch 30 Min. gedauert; es waren 24,5 ccm Aether verbraucht worden.

Obduction: Lungenödem. Die Lungen sind voluminös, die oberen Lappen hellrosa gefärbt, in den unteren sind hämorrhagische Herde zerstreut; die oberen fühlen sich weich, die unteren fester an, behalten Eindrücke, ausgeprägte Stauung in denselben gelingt es nicht wahrzunehmen. Die ganze Trachea und die Bronchien sind mit weisser schaumiger Flüssigkeit angefüllt; schaumige Flüssigkeit dringt auch aus den Schnitten, aber nur beim Zusammendrücken.

Das Herz ist schlaff; der rechte Ventrikel, dessen Endocardium eine ziemlich lebhafte rosa Färbung zeigt, enthält keine Coagula.

In der Bauchhöhle gewahrt man kein Exsudat.

Druck- und Athemcurven. Nach den ersten Injectionen stieg der arterielle Druck ein wenig und erreichte vor der 4. Injection 103 mm Hg gegen 81 mm Hg des anfänglichen, nur nach der 3. fiel er anfangs bis auf 79 mm Hg; nach der 4. Injection (5 ccm) fiel der arterielle Druck bis zur Hälfte des anfänglichen 44 mm Hg, besserte sich aber bald wieder; nach der 3. Injection stieg der Druck im rechten Ventrikel bis 7 mm Hg, wurde nach der 4. zweimal grösser als der anfängliche, d. h. stieg von 5 mm Hg bis 10—12 mm Hg.

Die Athemcurve entfernte sich schon nach der 1. Injection von ihrer Abscisse um einen anderthalbmal grösseren Abstand als der anfängliche und blieb so fast bis ans Ende. Unmittelbar nach einer Injection wurden die Athemexcursionen frequenter, grösser, und nahmen für einige Zeit einen regellosen Charakter an. Nachdem sich ihr Rhythmus gebessert hatte, wurden sie dann nach jeder Injection immer kleiner. Puls war vor der Aetherinjection 42 in 1 Min., regelmässig, mit deutlich ausgeprägten respiratorischen Schwankungen, nach der 1. Injection bis 51 in 1 Min., dann veränderte sich sein Charakter bis zur 3. Injection nicht, doch nach dieser und besonders nach der 4. veränderte er sich scharf, nämlich seine Frequenz erreichte 105 in 1 Min.; die systolischen Elevationen in der Arterie wurden viel kleiner, im Laufe 1 Min. waren sie auch im rechten Ventrikel verkleinert. Die respiratorischen Schwankungen der Druckcurve verschwanden (in der Arterie fiel der Druck, im Ventrikel stieg er).

63. Versuch. Schwefeläther und Messung des Drucks im linken Ventrikel. Ein grosser Hund von 19 kg Gewicht. Gewöhnliche Narkose. Druck in A. femor., Ventr. dext. und Ventr. sin. (in diesen wurde ein Katheter durch A. subcl. dext. eingeführt). 1. Injection von 3 ccm Schwefeläther in den rechten Ventrikel — schnell vorübergehendes Sinken des Druckes, nach 4 Min. 2. Injection von 5 ccm; nach 10 Min. noch 4 ccm, endlich nach weiteren 10 Min. die 4. und letzte Injection von 5 ccm, worauf das Thier nach 3—4 Min. verendete. 2 Min. nach der 3. Injection wurde feuchtes Rasseln vernommen, sogleich nach der 4. massenhaftes kleinblasiges Rasseln. Der



Versuch dauerte von der 1. Injection an 30 Min. Es wurden 17 ccm Aether verbraucht. Feuchtes Rasseln 2 Min. nach der 3. und 16 Min. nach der 1. Injection.

Obduction: Oedem. Die Lungen sind aufgebläht, füllen den Brustkorb aus, die oberen Lappen sind rosafarben, knistern, die unteren sind dicht, zum Theil von violetter Farbe. In der Trachea und den Bronchien Massen schaumiger Flüssigkeit, desgleichen in den Schnitten; keine Thromben in den Lungengefässen, stellenweise fliesst aus den Venen dünnflüssiges Blut. Die Katheter liegen richtig. Im rechten Ventrikel dunkle lockere Coagula, im linken sind ihrer weniger und von rosigerer Färbung. Keine Beschädigungen am Herzen.

Druckcurven und Rasseln. Nach der 1. Injection waren die Druckveränderungen nicht scharf und dauerten nur einige Secunden; nach der 2. fiel der arterielle Druck fast bis auf $^1/_5$ seiner Höhe, von 100 mm Hg bis auf 22 mm Hg. Die Elevationen des linken Ventrikels wurden 4 mal kleiner, im rechten stieg der Druck bis 12 mm Hg, bis dahin hatte ein Theil seiner Curve unter der Abscisse gelegen; diese Veränderungen dauerten gegen $2^1/_2$ Min. Nach der 3. Injection fiel der arterielle Druck, der fast seine frühere Höhe erreicht hatte, um das Doppelte, bis auf 38 mm Hg, die Elevationen des linken Ventrikels wurden wieder viel kleiner, aber der vermehrte Druck im rechten stieg in 2 Min. bis 20 mm Hg, der arterielle Druck besserte sich bis zu diesem Moment und erreichte 96 mm Hg. Diese Periode der verkleinerten systolischen Elevationen sowohl auf der Curve der Arterie als des linken Ventrikels und des erhöhten Drucks im rechten Ventrikel währte doppelt so lange als nach der 2. Injection; der arterielle Druck wurde, wie schon erwähnt, nach 2 Min. besser. Nach der 4. erfolgte der Tod unter denselben Druckerscheinungen, nämlich Sinken in den Arterien und Steigen im rechten Ventrikel.

Feuchtes Rasseln vernahm man bei stark erhöhtem Druck im rechten Ventrikel, noch verkleinerten Elevationen des linken und beim Beginn einer Besserung des arteriellen Drucks, wobei die systolischen Elevationen von dessen Curve auch sehr klein waren (Resultat der Einwirkung des Aethers).

Vor der Injection war Puls bis 90 in 1 Min., ziemlich regelmässig, mässig voll (die systolischen Elevationen nicht gross), mit ausgeprägten respiratorischen Schwankungen. Nach der 1. Injection wurden nach 35 Sec. die systolischen Elevationen, besonders des linken Ventrikels, viel kleiner (3—4 mal), auch die diastolischen Abstiege des letzteren wurden kleiner, ihre Spitzen gingen nicht mehr unter die Abscisse hinunter wie vor der Injection und aufs neue nach der Besserung der Herzthätigkeit (der mittlere Druck im linken Ventrikel war übrigens zu dieser Zeit etwas schwächer). Der Puls wurde arhythmisch, obgleich ebenso frequent (90 in 1 Min.) wie vor der Injection. Die Elevationen im rechten Ventrikel statu quo. Nach der 2. Injection wurden die systolischen Elevationen der Arterie und des linken Ventrikels wieder kleiner, in ersterer um das Doppelte, in letzterem um das 5—7 fache, die Curve des linken Ventrikels ging wieder nicht bis zu ihrer Abscisse — starke Verkleinerung der Diastolen; diese Veränderung währte 1 Min. 50 Sec. Die respiratorischen Schwankungen des Pulses sind verschwunden, er ist weniger arhythmisch als nach der 1. Injection, 102 in 1 Min., 2 Min. nach dieser Injection ist Puls bis 51 in 1 Min., die systolischen Elevationen werden grösser, besonders im linken Ventrikel (der arterielle Druck bessert sich). Nach der 3. Injection aufs neue starke Verkleinerung der systolischen Elevationen besonders im linken Ventrikel; in Folge der Verkleinerung der diastolischen Abstiege reicht die Curve nicht bis zur Abscisse. In den ersten 2 Min. fehlten die respiratorischen Schwankungen der Druckcurve, Puls, obgleich schwach, doch regelmässig, bis 150 in 1 Min. (von dieser Injection bis 108 in 1 Min., arhythmisch). (Der Druck in der Arterie fiel, im Ventr. dext. stieg er.) 2—3 Min. nach der Injection besserte sich der Druck, die systolischen Elevationen wurden grösser, Puls aber war sehr arhythmisch; die Athemschwankungen der Druckcurve erschienen aufs neue. Vor der 4. Injection

war Puls 125—135 in 1 Min., arhythmisch, die respiratorischen Schwankungen ausgeprägt, nach der Injection starkes Fallen des Drucks in der Arterie, fadenförmiger Puls. Im linken Ventrikel sind die systolischen Elevationen kaum zu unterscheiden; im rechten Ventrikel hält sich in den ersten Minuten der Druck und die Elevationen sind deutlich sichtbar. Puls v. d. 126 in 1 Min.; die respiratorischen Schwankungen fehlen. 4 Min. nach der Injection verendete das Thier (s. Fig. 7).

66. Versuch. Schwefeläther mit Messung des Drucks im Atr. sin. Sehr grosser Hund von 28 kg Gewicht. Druck in Art. femor., Ventr. dext., Atr. sin.

1. Injection von 2 ccm Schwefeläther in den rechten Ventrikel, Sinken des Drucks in Art. femor., Steigen im Ventr. dext., unverändert im Atr. sin. Nach 5 Min. weitere 2 ccm Aether, nach 12 Min. die dritte und letzte Injection auch von 2 ccm Aether. 2—3 Min. danach Sinken aller Curven und Tod des Thieres. Es wurden im ganzen 6 ccm Aether verwandt. Seit dem Moment der 1. Injection bis zum Ende des Versuchs waren 19—20 Min. vergangen.

Obduction: Oedem. In der Trachea Schleim, stellenweise schaumige Flüssigkeit; bei leichtem Druck tritt aus den Bronchien schaumige Flüssigkeit, in den unteren Lappen rosig gefärbt. Die oberen Lungenlappen sind rosa, die unteren dunkel violett gefärbt, stark gestaut, aus den Schnitten, besonders des linken unteren Lappens (dessen Vene war unterbunden), tritt aus den Venen dünnflüssiges Blut. Aus dem Parenchym der unteren Lungenlappen fliesst aus den Schnitten in grosser Menge eine braune Flüssigkeit, die oberen Lappen enthalten ihrer weniger, und sie ist schaumig, dabei sind die oberen Lappen ziemlich blutarm und ihre Schnitte im Vergleich zu den unteren trocken.

Im rechten Ventrikel sind viele schwarze lockere Coagula, im linken ist an den Wänden etwas flüssiges Blut.

Druckcurven: Anfänglicher Druck in der Arterie 132—164 mm Hg, im rechten Ventrikel 7—14 mm Hg, im linken Vorhof 6—10 mm Hg; nach der 1. Injection in der Arterie 130—114 mm Hg; im rechten Ventrikel nach 35 Sec. 14 mm Hg; er hielt sich so bis zur 2. Injection. Im linken Vorhof 5—6 mm Hg. Nach der 2. Injection war in der Arterie 72 mm Hg, nach 3 Min. 104—110 mm Hg; im rechten Ventrikel 12 mm Hg, die systolischen Elevationen sind kleiner als nach der 1. Injection, der Puls ist regelmässiger als vordem; im linken Vorhof war sogleich nach der 2. Injection 30 Sec. lang 10—6 mm Hg, dann wieder 6—5 mm Hg, wobei dieser Druck sich hielt; vor der 3. Injection war der Druck in der Arterie 70 mm Hg, im rechten Ventrikel und im linken Vorhof 4 mm Hg; nach der 3. Injection Fallen des Drucks aller drei Kurven, ein schnelleres in der Arterie.

Puls vor der Injection 12 in 5 Sec., arhythmisch, mit respiratorischen Schwankungen, danach 15 in 5 Sec., regelmässig, die systolischen Elevationen in der Arterie und im Ventrikel sind kleiner geworden, die respiratorischen Schwankungen in der Arterie schwächer. Die Curve des rechten Ventrikels zeigt keine respiratorischen Schwankungen. Die systolischen Elevationen des Vorhofs sind auch kleiner geworden. Nur vor der 2. Injection am Ende der 5. Min. nahm der Puls seinen früheren Charakter an: die systolischen Elevationen wurden grösser, es erschienen respiratorische Schwankungen. Dasselbe Bild nach der 2. Injection; nach 3 Min. besserte sich der Puls, die Zahl der Schläge war 12 in 5 Sec. Vor der 3. Injection (10 Min. nach der 2.) war der Puls 8 in 5 Sec. Gleich nach der 3. machte der Puls 7 Schläge in 5 Sec., die systolischen Elevationen sind fast von anfänglicher (vor der 1. Injection) Höhe, dann wurde er rasch schwächer, der Druck wurde zu dieser Zeit 60 mm Hg in der Arterie, 3—4 mm Hg im rechten Ventrikel und im linken Vorhof (die Vorhofcurve läuft auf den unteren Enden der Curve des rechten Ventrikels). Unmittelbar vor der 1. und 2. Injection hatte der Druck im rechten Ventrikel ganz denselben Charakter wie 20—25 Sec. nach der Beendigung der Injection, d. h. in diesem Moment bemerkte man hier Druck-



erhöhung, im linken Atrium unmittelbar vor der Injection, während derselben (sie dauerte 20—25 Sec.) und 20 Sec. lang nach ihrer Beendigung trat auch Druckerhöhung zu Tage, welche sogleich einer Druckerniedrigung Platz machte, als nach der Injection Druckerhöhung im rechten Ventrikel eintrat. Diese Druckerscheinungen im Ventrikel und im Atrium mögen das Resultat der Reizung des Herzens durch den Katheter und die injicirte Flüssigkeit während des Manipulirens gewesen sein (s. Abb. 8).

68. Versuch. Aetherinhalation. Der Druck wurde in A. femor. und Ventr. dext. gemessen. Auf die rechte Seite kam behufs der Registrirung der Athembewegungen ein mit einer Marey'schen Trommel verbundenes kleines Gummipolster. Mehr als mittelgrosser kräftiger Hund von 24180 g Gewicht. 10 ccm 2proc. Morphiumlösung, auf dem Tische 1,5 ccm Chloroform. Durch einen kleinen Längsschnitt wurde ein kleines, durch ein Gummirohr mit der Spitze eines Richardson'schen Pulverisators verbundenes Glasrohr in die Trachea eingeführt. Die Flasche des Pulverisators enthielt 10 ccm Schwefeläther, die in die Lunge in staubförmiger Gestalt eingeführt wurden. Die Inhalation dieser Quantität war in 1—2 Min. beendet. Den Siedepunkt des Aethers, 35° C., und die Temperatur des Körpers des Hundes in Betracht ziehend, darf man annehmen, dass der Aether nicht in flüssiger, sondern in gasförmiger Gestalt in die Lungen geräth. Nachdem der gesunkene Druck in der A. femor. sich ausgeglichen hatte, wurde die nächste Inhalation von 10 ccm, dann die 3., 4., 5. und 6. vorgenommen. Während der letzten Inhalation erholte sich der Druck noch vor der Beendigung derselben.

Die Inhalation dauerte 30 Min.; 3 Min. nach der letzten wurde der Hund, behufs Beendigung des Versuchs, durch intravenöse Injection von 15 ccm 2proc. Morphiumlösung und Elektropunctur des Herzens abgethan. Es wurden im Ganzen 60 ccm Aether verwandt.

Obduction: Oedem. In der Trachea und den Bronchien grosse Mengen schaumiger, schwachrosa gefärbter Flüssigkeit; die Lungen sind gebläht, fallen nicht zusammen, knistern. Die oberen Lappen sind gelblich-rosa, die unteren, besonders der linke, hyperämirt, letzterer ist mit violetten Flecken besät, welche in die Masse des Lappens dringen und stark mit Blut durchtränkte Bezirke vorstellen. Aus den Schnitten dieser Stellen fliessen grosse Mengen einer braunen schaumigen Flüssigkeit.

In den oberen Lungenlappen ist Emphysem, sie sind nicht gestaut, das Oedem ist in ihnen weniger scharf ausgeprägt, einige Bezirke des Gewebes sind ganz ohne Oedem geblieben.

Der rechte Ventrikel enthält sehr wenige schwarze lockere Gerinnsel, der linke keine.

Druck- und Athemcurven: Der arterielle Druck fiel, besonders seit der 3. Injection, aber besserte sich auch wieder rasch. Im rechten Ventrikel stieg der Druck nach der 4. mehr als um das Doppelte. Der anfängliche Druck in der Arterie war 126 mm Hg, im Ventr. dext. 8 mm Hg.

Der Athem wurde nach den ersten 2 Inhalationen auf kurze Zeit schnell und regellos, nach den folgenden wurden die Excursionen der Curve bedeutend kleiner. Rasseln trat erst 15 Min. nach der ersten Inhalation ein bei etwas erhöhtem Druck in der A. femor. und normaler Athmungscurve. Die systolischen Elevationen der Curve des arteriellen Drucks wurden jedesmal nach der Aetherinhalation, besonders in der ersten Zeit, kleiner, was für die Wirkung des Aethers charakteristisch ist. Gewöhnlich wurden währenddem die Athemwellen der Pulscurve kleiner oder verschwanden vollständig, was der Verkleinerung der Excursionen der Athmungscurve entsprach. Nach der ersten Inhalation fiel der arterielle Druck für $^1/_2$ Min. auf 120 mm Hg, dann begann er sich zu bessern, im rechten Ventrikel stieg er bis 16 mm Hg.

Vor der 4. Inhalation nahm die Curve des arteriellen Drucks ihre frühere Gestalt im Sinne der systolischen Elevationen und der Athemschwankungen des Pulses an und wurde sogar regelmässiger als am Anfang. Die Excursionen der Athmungscurve



waren zu dieser Zeit hoch und gleichmässig. Nach der 4. Inhalation stieg der Druck im rechten Ventrikel bis 20 mm Hg und hielt sich bis zum Ende des Versuchs ungefähr auf dieser Höhe.

Der arterielle Druck besserte sich, wie gesagt, leicht; vor dem Ende des Versuchs war er 135 mm Hg.

Vor dem Beginn der Inhalationen war der Puls 90 in 1 Min., etwas arhythmisch, mit scharf ausgeprägten Athemschwankungen. Während der 1. Inhalation war der Puls 129 in 1 Min., stärkere Arhythmie (Puls Ventr. dext. 150 in 1 Min.).

Nach der 3. Inhalation Puls 180 in 1 Min., regelmässiger als vordem, mit weniger deutlichen respiratorischen Schwankungen, die systolischen Elevationen in der Arterie und im Vent. dext. waren sehr klein (zweimal kleiner als vor der Inhalation). Während der Vermerkung grossblasigen feuchten Rasselns war der Puls 114 in 1 Min., klein (die systolischen Elevationen sehr klein, besonders im rechten Ventrikel), aber regelmässig, die respiratorischen Schwankungen sind schwach ausgeprägt (der arterielle Druck hoch); einen solchen Charakter behielt der Puls nach der 3. Inhalation 6 bis 7 Min. lang. Dann nahm er wieder seine frühere Gestalt mit scharf ausgeprägten Athemschwankungen an, mit deutlichen systolischen Elevationen, 90 Schlägen in 1 Min. (anfängliche Höhe des arteriellen Drucks). Nach der 4. Inhalation fiel der Druck in der Arterie um die Hälfte, der Puls war während $1^3/_4$ Min. fast fadenförmig (mit sehr kleinen systolischen Elevationen, ohne Athemschwankungen); im rechten Ventrikel waren die Elevationen weniger verkleinert, Puls 178 in 1 Min. Danach fingen die respiratorischen Schwankungen der Curve an sich zu bessern, die immer noch kleinen systolischen Elevationen wurden etwas grösser, der Rhythmus des Pulses ziemlich regelmässig. Nach der 5. Inhalation fiel der arterielle Druck für $1^1/_2$ Min., im Ventr. dext. blieb er hoch, die respiratorischen Schwankungen waren ausgeprägt, wenn auch weniger deutlich als am Anfang des Versuchs, der Puls fuhr fort, ziemlich regelmässig zu sein. Nach der 6. Inhalation zeigte die Curve des arteriellen Drucks kurze Zeit (20 Sec.) keine respiratorischen Schwankungen, die systolischen Elevationen waren klein, der Druck in der Arterie fiel, erholte sich wieder, blieb erhöht im rechten Ventrikel. Es zeigen sich wieder deutliche respiratorische Schwankungen an der Druckcurve, der Rhythmus des Pulses ist regelmässig, er ist klein (die systolischen Elevationen sind klein) und schnell: 180 in 1 Min. Schliesslich Elektropunctur.

In den Schwefelätherversuchen fehlt, wie in den Höllensteinversuchen, ein mechanisches Moment im Sinne der Entstehung von Hindernissen in dem Blutabfluss aus den Lungen auf der venösen Seite des kleinen Blutkreislaufs, oder im linken Herzen, und auch am Vorderende des arteriellen Systems des grossen Blutkreislaufs. Aber die Veränderungen des Blutes, dessen erhöhte Gerinnbarkeit, die in einem speciellen Versuch — Untersuchung von mit Aether vermischtem Blut — constatirt wurden, übten natürlich eine mechanische Wirkung aus, da sie die Fortbewegung des Blutes in den Capillaren oder in den kleinen Verzweigungen der Lungenarterie erschwerten, indem sie Hindernisse schufen, die in einem gewissen Maasse den von der Einführung von Embolis in das Blut gebotenen analog waren.

Im 59. Versuch stieg der Druck im rechten Ventrikel sehr wenig, und erst nach der 4. Injection um das Doppelte (um 100 pCt.), auch der arterielle Druck stieg etwas (um 23 pCt. nach der 3. Injection), und fiel erst nach der 4. um 50 pCt., was natürlich von der Menge der injicirten Flüssigkeit (diesmal 5 ccm Aether) abhing.

In Versuch 63, mit Messung des Druckes im linken Ventrikel, fiel



der arterielle Druck nach der 2. Injection um 80pCt., nach der 3. um 50pCt., stieg im rechten Ventrikel von 0—10 bis 3—22 mm Hg; die Druckcurve des linken Ventrikels zeigt, dass sowohl die systolischen Aufstiege als auch die diastolischen Abstiege nach jeder Injection abnahmen — Verkleinerung der Ventrikelcavität (vergl. Grossmann) —, dabei war der mittlere Druck, der in demselben vermerkt wurde, wenn auch vermindert, so doch nur wenig.

Aus Versuch 66 und anderen mit Messung des Druckes im linken Vorhof ersieht man, dass bei der gewöhnlichen Druckerniedrigung in den Arterien, wenn nicht nach der ersten, so doch nach den folgenden Injectionen bis auf ca. 50pCt., der Druck im rechten Ventrikel eine sehr geringe Erhöhung zeigte — nur im beschriebenen Versuch stieg er zeitweilig um 100—70pCt. —, blieb er im linken Vorhof unverändert, oder stieg auf kurze Zeit sehr wenig und fiel bald darauf wieder.

Versuch 68, mit der Aetherinhalation als Nachahmung der Aethernarkose, gab Folgendes: Fallen des arteriellen Druckes wurde seit der 3. Inhalation (nach 30 ccm Aether) beobachtet, er besserte sich aber rasch. Von der 4. Inhalation an fing der Druck im rechten Ventrikel an zu steigen, wurde um 100—150pCt. höher und blieb bis zum Ende erhöht. 2,5 ccm Aether auf 1 kg Körpergewicht des Thieres riefen beim Einathmen sehr starkes Lungenödem hervor; allein der Versuch wurde nach 33 Min. durch Elektropunctur beendet, sodass man über den natürlichen Ausgang dieses Oedems sich kein Urtheil bilden kann.

Was die Veränderungen des Pulses nach den Aetherinjectionen betrifft, so muss vor Allem die bedeutende Verkleinerung der systolischen Elevationen in den Arterien des grossen Blutkreislaufs, dabei ohne Bildung von Coagula, hervorgehoben werden; die Curve hat oft das Aussehen einer Geraden[1]) ohne respiratorische Schwankungen; sobald die Wirkung des Aethers verging, nahm die arterielle Curve ihre frühere Gestalt an. Zugleich wurde der Puls frequenter, obgleich in manchen Fällen starken Sinkens derselbe langsamer wurde; auf der Curve des linken Ventrikels war eine Verkleinerung der Systolen und Diastolen ebenfalls deutlich ausgeprägt; im rechten Ventrikel war diese Wirkung des Aethers manchmal wahrnehmbar, manchmal nicht, aber, wie oben erwähnt, die systolischen Elevationen wurden nach der Aetherinjection im rechten Ventrikel grösser, folglich mit oder ohne vorhergehende Verkleinerung derselben. Was den Einfluss des Aethers auf den Rhythmus des Pulses betrifft, so kann eine namhafte Wirkung desselben in diesem Sinne nicht constatirt werden. Zwar wird nach einigen Injectionen während des Sinkens des Druckes beginnende Arhythmie beobachtet, doch wird unter diesen Umständen auch Einstellen eines regelmässigeren Rhythmus beobachtet.

Die Athmung wurde, wie nach der Injection, so auch nach der Inhalation (die ersten zwei Inhalationen) auf kurze Zeit beschleunigt und regellos, doch ist diese Erscheinung hier viel schwächer als in den Versuchen mit salicylsaurem Methyl ausgedrückt. In einigen Versuchen

1) Aehnliche Veränderungen in der Druckcurve wurden auch von Löwit in seinen Versuchen mit Essigäther beobachtet.



(Versuch 71) setzte der Athem nach einigen Injectionen auf einige Secunden aus; während der Entwicklung des Oedems und der Volumzunahme der Lungen wurden die Athemexcursionen kleiner, die Zwischenräume grösser, und die Curve entfernte sich von der Abscisse.

Feuchtes Rasseln wurde in Versuch 63, 17 Min. nach Beginn desselben, 2 Min. nach der 3. Injection bei stark vergrössertem Druck im rechten Ventrikel und beginnender Besserung des arteriellen Druckes, verkleinerten Elevationen des linken Ventrikels, schwachem, sehr beschleunigtem, verhältnismässig regelmässigem Puls beobachtet. In Versuch 68 machte sich Rasseln 15 Min. nach dem Beginn bei etwas erhöhtem Druck im rechten Ventrikel, unverändertem Druck in A. femor. und regelmässigem Athmen bemerkbar, der Puls war beschleunigt, klein, regelmässig.

In Versuch 70, mit Messung des intrapleuralen Druckes, bemerkte man nach der 6. Injection (von 11) bei etwas erniedrigtem arteriellem Druck und sehr hohem (um 300pCt.) im rechten Ventrikel, bei regelmässigem beschleunigtem Puls von anfänglicher Fülle feuchtes Rasseln.

Wieviel Zeit ist zur Entwickelung eines Oedems unter dem Einfluss von Aethervergiftung nöthig?

In den Versuchen 64 und 65 (mit künstlicher Athmung) konnte im ersten schon nach 6 Min. in den oberen Lungenlappen ein schwaches Oedem, im zweiten nach 4 Min. mässiges allgemeines Lungenödem constatirt werden. Dies scheinen die Grenzen des schnellsten Zustandekommens von Lungenödem durch Aether bei sehr mässigen, ins Blut eingeführten Dosen — je 0,26 ccm auf 1 kg Körpergewicht des Thieres — zu sein.

Da eine Druckerhöhung im rechten Ventrikel und folglich in der Lungenarterie bei der Injection von Aether ins Blut nicht immer eintritt, und im Fall einer solchen diese auch nicht bedeutend sein kann, so muss bei der Erklärung des Zustandekommens des Lungenödems die toxische Wirkung des Aethers auf die Gefässwände und das Blut in erste Linie gestellt werden, wobei die Veränderungen dieses letzteren wahrscheinlich als das Moment oder wenigstens als eines der wichtigsten Momente, welche die Druckerhöhung im rechten Ventrikel bewirken, anzusehen sind.

Kann auch die geschwächte Thätigkeit des linken Ventrikels in Grossmann's und Sahli's oder Welch's Sinne als mechanisches Moment bei der Entstehung eines Oedems durch Aether auftreten? Der arterielle Druck fällt zwar auf eine gewisse (kurze) Zeit, wobei der innere Raum des linken Ventrikels kleiner wird, doch konnten wir eine einigermaassen bedeutende Druckerhöhung im linken Vorhof, wie wir sie bei unseren Experimenten mit mechanischem Lungenödem beobachteten, nicht constatiren, und nur beim Vorhandensein von Druckerhöhung in demselben könnte man auch die Entwicklung einer umgekehrten Stauung bis zum rechten Ventrikel selbst zulassen. Ist aber im Atr. sin. keine Stauung vorhanden, so darf eine Druckerhöhung im System der Lungenarterie nicht einer geschwächten Tätigkeit des linken Ventrikels zugeschrieben werden, welche Veränderungen dieses letzteren wir für die Ursachen dieser Herabsetzung der Thätigkeit auch halten mögen. In Versuch 72 (Besichtigung des Herzens während der Entwicklung eines



durch Aether hervorgerufenen Oedems) wurde verstärkte Blutanfüllung des rechten Ventrikels und dessen Erweiterung constatirt, während der linke Ventrikel verkleinert und relativ leer war. Ein solcher Zustand dieses letzteren war das Resultat einer geringeren Blutzufuhr zu ihm. Dafür zeugt auch das Fehlen einer Druckerhöhung im linken Vorhof bei den Aetherversuchen, wie soeben erwähnt wurde. Somit kann diese Volumabnahme des linken Ventrikels nicht für eine Contractur desselben in Grossmann's Sinne angesehen werden. Dagegen redet sowohl die Vertheilung des Blutes im kleinen Blutkreislauf — grösserer Blutinhalt im System der Lungenarterien, kleinerer im System der Lungenvenen — so auch die Consistenz des Herzmuskels: obgleich der linke Ventrikel kleiner ist als der rechte, bleibt er dennoch weich.

Die Thätigkeit des rechten Ventrikels wurde nach der Aetherinjection oft energischer, sogar ohne vorhergehende Verkleinerung der Elevationen (was wieder zur Illustration einer gewissen Selbständigkeit beider Herzhälften und beider Blutkreisläufe dienen kann); eine solche Verstärkung wurde auch in Versuch 72 constatirt. Die Thätigkeit des rechten Ventrikels wurde, zuweilen Minuten lang, auf der Curve vermerkt, wenn A. femor. nur eine gerade Linie gab; aber in Anbetracht dessen, dass dieser Umstand erst in den letzten Momenten des Versuchs, wenn das Oedem sicherlich schon eine Zeit lang gedauert hat, beobachtet wird, zeugt derselbe nicht dafür, dass die Asynergie der Ventrikel im Sinne der herabgesetzten Arbeit des linken die Ursache des Lungenödems ist, sondern nur dafür, dass dessen Entwickelung von Druckerhöhung im System der Lungenarterie und erhöhter Arbeit des rechten Ventrikels (wenn auch nicht immer) begleitet ist, und dass während des Oedems der linke Ventrikel aus dieser oder jener Ursache, vielleicht in Folge von verminderter Blutzufuhr, wobei das Blut nicht genügend oxydirt ist, eher aufhört (gelähmt wird) als der rechte.

Das Herz und die Athmung erholen sich bei mässigen, sogar wiederholten Aetherinjectionen verhältnissmässig leicht und rasch.

Alles Dargelegte resümirend, gelangen wir zu dem Schlusse, dass das durch Aether hervorgerufene Lungenödem ein toxisches Oedem ist, welches seine Entstehung einer Veränderung der Gefässwände (der Capillaren) und des Blutes verdankt.

Die Asynergie der Ventrikel, welche bei der Entwickelung des Oedems beobachtet wird und sich durch die Erhöhung der Thätigkeit des rechten Ventrikels und eine gewisse Abschwächung derselben im linken äussert, ist ein Moment, das das Zustandekommen des Oedems nur begünstigt, da dieses auch ohne Druckerhöhung im kleinen Blutkreislauf, ohne Verstärkung der Thätigkeit des rechten Ventrikels bei unverändertem Druck in den Arterien des grossen Blutkreislaufs beobachtet werden kann.

Die Druckerhöhung im kleinen Blutkreislauf und die verstärkte Arbeit des rechten Ventrikels an sich werden sowohl durch eine Veränderung der Eigenschaften des Blutes als durch die Zusammendrückung der Capillaren und kleinen Gefässe durch die Oedemflüssigkeit bedingt (vergleiche das in den Schlüssen über das Höllensteinödem über diesen Gegenstand Gesagte).



Eine Gruppe von Versuchen mit salicylsaurem Methyl.

Auf das salicylsaure Methyl wiesen Teissier und Guinard in ihren Versuchen als auf eine Bedingung toxischem Charakters hin, welche zugleich mit anderen Versuchsbedingungen das Zustandekommen von Lungenödem begünstigt. Wir stellten mit Methyl. salicylic. 6 Versuche an, wobei in allen Lungenödem erhalten wurde.

74. Versuch. Einwirkung von salicylsaurem Methyl. Der Druck wird in A. femor. d., Ventr. dext. registrirt, behufs Vermerkung der Athmung kommt auf die linke Seite ein mit einer Marey'schen Trommel verbundenes kleines Gummipolster. Mittelgrosser Hund von 15 Kilo Gewicht. Gewöhnliche Narkose. Normale Curven. Um 4 Uhr 30 Min 1. Injection von 1 ccm salicylsauren Methyls in den rechten Ventrikel, der Druck in A. femor. und im rechten Ventrikel fiel zuerst, begann dann zu steigen, es stellten sich Krämpfe ein, das Thier stöhnte, die krampfhafte unregelmässige Athmungscurve ging über den Rand der Trommel hinaus. Nachdem der Druck und die Athmung sich ausgeglichen hatten, wurde nach 9 Min. wieder 1 ccm salicylsauren Methyls injicirt, dann kam eine ebensolche 3. Injection, die 4. von 3 ccm und um 5 Uhr 20 Min. die 5. und letzte von 5 ccm, wonach der Druck sehr rasch fiel. Tod ohne Krämpfe, aber nach jeder Injection Stöhnen und Krämpfe; über die Druckveränderungen weiter unten. Von der 2. Injection an Schleim aus der Nase. Vor der 3. wurde feuchtes Rasseln bemerkt, aber nach 2—3 Min. war es nicht mehr hörbar und wurde durch vesiculäres Athmen ersetzt. Nach der 3. Injection schaumige Flüssigkeit aus der Nase, ebenso nach der 4. Der Corneareflex war sehr schwach. Das Thier verendete um 5 Uhr 25 Min. Der Versuch hatte seit dem Moment der 1. Injection 55 Min. gedauert. Es wurden 11 ccm salicylsauren Methyls verbraucht.

Obduction: Lungenödem. Starker Methylsalicylatgeruch aus der Brust. Die Lungen sind voluminös, fallen nicht zusammen. Die oberen Lungenlappen sind rosafarben, knistern; die mittleren violett gefärbt, elastisch; noch dunkler violett, vergrössert und elastisch sind die unteren, sie behalten keine Eindrücke und knistern ein wenig. In den Schnitten Mengen theils schaumiger, theils einfach brauner Flüssigkeit. In den kleinen Zweigen der Lungenarterie trifft man in allen Lungenlappen schwarze (wurmförmige) Coagula an. In der Trachea und in den Bronchien sehr viel schaumige Flüssigkeit. Im rechten wie auch im linken Ventrikel viele schwarze Coagula. Die Nieren cyanotisch, hyperämisch.

Die Druck- und Athemcurven stellen ein sehr complicirtes Bild vor; gleich nach der Injection fällt der arterielle Druck, nach der 1. z. B. um das Doppelte: von 124 mm Hg bis auf 62 mm Hg für 1 Min.; zugleich fällt der Druck auch im Ventr. dext., nach 1 Min. erreichte er im rechten Ventrikel 6—8 mm Hg, in der Arterie die anfängliche Höhe; 16 Min. nach der 2. Injection beobachtete man feuchtes Rasseln bei 10 mm Hg im rechten Ventrikel und 110 mm Hg in der Arterie.

Nach der 2. und 3. Injection stieg der Druck in den Arterien, der sogleich danach gefallen war, allmählich bis über die anfängliche Höhe und zugleich auch im rechten Ventrikel um das 5—6-fache: von 2 mm Hg am Anfang bis 10—12 mm Hg (Bei einem solchen Druck im Ventr. dextr. nach der 3. Injection war er in A. femor. gegen 80 mm Hg.). Danach fiel der Druck im rechten Ventrikel beinahe bis auf die frühere Höhe, hielt sich aber in der Arterie. Während dieser Periode eines beständigen arteriellen Drucks wurde in den Pausen zwischen den Injectionen des salicylsauren Methyls aufs neue Druckerhöhung im Ventr. dext. beobachtet, worauf der Druck aber wieder normal wurde; zugleich beobachtete man eine Verkleinerung der Excursionen der Athemcurve. Nach der 4. Injection fällt der arterielle Druck, der höher als der anfängliche gewesen war, um $2^1/_2$ mal, von 132 mm Hg bis auf 48 mm Hg, die systo-



lischen Elevationen werden kleiner, der Druck im Ventr. dext. steigt schon in der Periode des Fallens des arteriellen bis 16 mm Hg, d. h. um 8 mal höher als der anfängliche, worauf er wieder fällt, die Elevationen der Curve des rechten Ventrikels sind auch klein, nach 2 Min. bessert sich der Druck in der Arterie und im rechten Ventrikel und der arterielle erreicht fast die Höhe, die er vor dieser Injection hatte, d. h. 122 mm Hg, im rechten Ventrikel dagegen steigt er colossal, bis 44 mm Hg, d. h. wird 20 mal höher als der anfängliche. Nach der 5. Injection, die in diesem Moment gemacht wurde, fiel der Druck fast momentan bis auf 0.

Nach den 4 ersten Injectionen von salicylsaurem Methyl beobachtete man somit Erhöhung des Blutdrucks für $1^1/_2$ Min., nach minutenlangen vorhergehendem Sinken desselben (besonders in A. femor.) oder status quo (besonders im rechten Ventrikel).

Die Athemcurve stellte nach der 5. Injection eine Linie mit kleinen, seltenen Aufstiegen vor. Nach den ersten Injectionen, während der Krämpfe und des Stöhnens war die Athemcurve unregelmässig, ihre Excursionen waren hoch und gingen über das Papier hinaus. Nach der 4. Injection war diese Periode sehr kurz, die Excursionen der Curve wurden klein, und die ganze Curve entfernte sich von ihrer Abscisse, was die Erweiterung des Brustkorbs, folglich auch der Lungen und die Verkleinerung ihrer Athemexcursionen zeigte. Feuchtes Rasseln wurde zuerst 25 Min. nach der 1. Injection bemerkt. Der Puls war vor der Methylsalicylatinjection 99 in 1 Min., etwas arhythmisch. Nach der I. Injection 144 in der Minute, sehr arhythmisch, konnte nur mit Mühe gezählt werden. 5 Min. nach der 1. Injection war Puls 66 in 1 Min. Während des feuchten Rasselns war Puls 99 in 1 Min., arhythmisch. Der Athem war ziemlich regelmässig, doch entfernte sich seine Curve von der Abscisse. Nach der 4. Injection war Puls 180, regelmässiger als früher, doch klein und schwach (die systolischen Elevationen klein, der arterielle Druck niedrig). Oberflächliches Athmen. Dies dauerte eine Viertelstunde, bis zur 5. Injection, nach welcher 5 Min. später das Thier verendete. Das Herz erholte sich nach den Injectionen eher als die Athmung; so rief die 2. Injection fast keine Druckerniedrigung hervor, aber die Unregelmässigkeit der Athmung war grösser als nach der 1. Injection (s. Fig. 9).

75. Versuch. Methylium salicylicum und Messung des Drucks im linken Vorhof. Eine sehr grosse Hündin von 28800 g Gewicht. Gewöhnliche Narkose. Curare. Künstliche Athmung. Oeffnung des Brustkorbes auf der linken Seite. Der Druck wurde in A. femor., Ventr. dext., Atrium sin. (in dieses letzte durch die Vene des linken unteren Lungenlappens eine Canüle). Um 5 Uhr 55 Min. 1. Injection von salicylsaurem Methyl in den rechten Ventrikel, 1 ccm, der arterielle Druck fiel, auch im linken Vorhof fiel er, im rechten Ventrikel stieg er. Nach 5 Min. die 2. Injection, 1 ccm, nach 5 Min. noch die dritte, 2 ccm, nach $1^1/_2$ Min. fiel der Druck bis auf 0. Der Versuch hatte von der 1. Injection an 11 Min. gedauert. Es wurden im Ganzen 4 ccm salicylsauren Methyls injicirt.

Obduction: Lungenödem. In der Trachea Spuren einer schaumigen Flüssigkeit, in dem Bronchus der rechten Lunge viel schaumige Flüssigkeit, im linken weniger. Die Lungen sind ziemlich voluminös, die unteren Lappen dunkelviolett, die mittleren mit violetten Flecken, die oberen rosa mit weniger violetten Bezirken, in den unteren ist in den Gefässen flüssiges Blut; in dem linken unteren Lappen mit der unterbundenen Vene ist die Stauung weniger scharf als in dem rechten ausgeprägt, vielleicht in Folge einer kleinen Blutung aus einem Riss in diesem Lappen, aus den Schnitten dieser Lappen viel theils schaumiger, theils einfach brauner Flüssigkeit; die oberen Lappen sind zwar relativ trocken, enthalten aber in ihren Bronchien viel schaumige Flüssigkeit, weniger in ihren Schnitten. Keine Thromben in den Zweigen der A. pulm. Kein Knistern in den Lungen. Der rechte Ventrikel enthält Coagula, die sich bis in die Mündung der Lungenarterie erstrecken, der linke hat keine Coagula, nur flüssiges Blut. Die Nieren sind etwas cyanotisch, mässig hyperämisch.



Druckcurven. Nach der 1. Injection stieg der arterielle Druck ein wenig nach kurzem Sinken, wobei die systolischen Elevationen der Curve die frühere Grösse hatten. Der Druck im rechten Ventrikel stieg auch ein wenig, von 14 mm Hg bis 18 mm Hg; im linken Vorhof fiel er. Nach der 2. Injection fiel der Druck in der Arterie beinahe um das Dreifache, von 138 mm Hg bis auf 50 mm Hg, wobei die Elevationen ihrer Curve noch kleiner als früher wurden. Im Ventr. dext. machte sich eine bedeutende Erhöhung des Drucks, der sich seit dem Moment der 1. Injection auf einer grösseren als der anfänglichen Höhe gehalten hatte, erst 2 Min. nach der Injection geltend, wobei er fast um das Doppelte stieg, bis 24 mm Hg. Zu dieser Zeit begann der arterielle Druck sich zu erholen. Die 3. Injection wurde bei 110 mm Hg des arteriellen Drucks ($^3/_4$ des anfänglichen) und bei vergrösserten systolischen Elevationen desselben, während der Druck im rechten Ventrikel erhöht blieb, vorgenommen. Nach der 3. Injection fiel der Blutdruck in $1^1/_2$ Min. definitiv. Die Curve des linken Vorhofs zeichnete nach der 3. Injection besser als nach der 2., der Druck sank in demselben bis auf 6 mm Hg gegen den anfänglichen von 9 mm Hg, übrigens hatte er sich schon seit der 2. Injection auf dieser Höhe gehalten; der anfängliche Druck in A. femor. 138 mm Hg.

Der Puls war vor der Injection des salicylsauren Methyls 108 in 1 Min., klein (die systolischen Elevationen sehr klein), sehr arhythmisch (im linken Vorhof 93 in 1 Min.); nach der Injection war Puls 180, regelmässig, die systolischen Elevationen waren im rechten Ventrikel etwas vergrössert, im Vorhof verkleinert, in der Arterie von der früheren Grösse. Nach der 2. Injection war Puls 180, die systolischen Elevationen waren noch kleiner als früher; im linken Vorhof waren die Pulswellen kaum wahrnehmbar, im rechten Ventrikel noch ausgeprägt. Nach $4^3/_4$—5 Min., als die Elevationen der A. femor. noch sehr klein waren, wurden sie von Zeit zu Zeit auf 5 bis 7 Sec. im rechten Ventrikel um 3—4 Mal grösser als am Anfang und wurden dann wieder von kleinen und dichten Systolen unterbrochen; dann nahm der Puls seinen anfänglichen Charakter (vor der Injection des salicylsauren Methyls) auf allen 3 Curven an: 96 in 1 Min., deutlich arhythmisch. Nach der 3. Injection starkes Fallen des Drucks in A. femor., weniger starkes im rechten Ventrikel und im linken Vorhof. Puls 100 bis 120 in 1 Min., arhythmisch, sehr schwach, offenbar werden viele Contractionen des Herzens vom Puls nicht wiedergegeben (s. Abb. 10).

77. Versuch. Methyl. salicylic. und Messung des Drucks im linken Ventrikel. Ein mittelgrosser Hund von 18060 g Gewicht. Gewöhnliche Narkose. Druck in A. femor., Ventr. dext. und Ventr. sin. Normale Curven, Um 4 Uhr 30 Min. 1. Injection von 1 ccm salicylsauren Methyls in den rechten Ventrikel, nach 5 Min. die 2., $1^1/_2$ ccm, 6 Min. danach die 3. und letzte, ebenfalls $1^1/_2$ ccm, wonach der Druck sich nicht besserte; nach 5 Min. ging das Thier zu Grunde. Vom Moment der 1. Injection an hatte der Versuch 16 Min. gedauert; es wurden 4 ccm salicylsauren Methyls verbraucht. Die Auscultation zeigte kein Rasseln.

Obduction: Lungenödem. Die Lungen sind mässig aufgebläht, die oberen Lappen rosa, die unteren an der Basis und an der Wurzel dunkelviolett, in den an den Rippen anliegenden Theilen ebenfalls rosa wie die oberen, die mittleren mit violetten Flecken bedeckt. Die oberen Lungenlappen knistern, die unteren sind elastisch und behalten einen Eindruck nur nach einem starken Druck. In der Trachea und den Bronchien viel schaumige Flüssigkeit, desgleichen in den Schnitten der Lunge, in den unteren Lappen ist sie braun gefärbt. Keine Thromben in den Lungengefässen.

Im rechten Ventrikel und Vorhof ist eine nicht sehr grosse Menge lockerer Gerinnsel, im linken sind keine. Bei der Einführung des Katheters in den linken Ventrikel wurde zufällig die Intima der Aorta verwundet und eine Klappe durchbohrt.

Druckcurven. Nach der 1. Injection fiel der arterielle Druck, nach der 2. fiel er fast um das Doppelte, von 100 mm Hg bis auf 53 mm Hg, glich sich während



6 Min. aus, um nach der 3. Injection im Laufe von 5 Min. gänzlich zu fallen. Der Druck im rechten Ventrikel wurde nicht grösser, er war anfänglich 6 mm Hg. Die Wirkung des salicylsauren Methyls auf den linken Ventrikel äusserte sich durch eine Verkleinerung der systolischen Elevationen in dessen Curve, was besonders deutlich nach der 3. Injection hervortrat.

Vor der Methylsalicylatinjection war Puls 90--108 in 1 Min., regelmässig, nach der 1. Injection 105 in 1 Min., regelmässig, nach der 2. Injection 105 in 1 Min., nach der 3. 120 in 1 Min., wie früher regelmässig.

Die Curve des linken Ventrikels zeigte nach der 2. Injection von Zeit zu Zeit, nach 5—7 Sec. grosse systolische Aufstiege und diastolische Abstiege; dementsprechend zeigte auch die Curve der A. femor. Fallen des Druckes.

Zu den Versuchen mit salicylsaurem Methyl übergehend, finden wir Folgendes:

In Versuch 74 fiel der arterielle Druck nach der Injection von Methyl. sal. um 50—60 pCt., doch nicht nach einer jeden Injection und nur auf kurze Zeit (1 Min.), besserte sich dann und wurde für eine Zeitlang sogar höher als der anfängliche, wonach er auf der anfänglichen oder einer etwas geringeren Höhe stehen blieb. Die Druckerhöhung dürfte zum Theil den Krämpfen zugeschrieben werden, von denen das Thier in dieser Zeit befallen wurde; erst nach der 5. Injection sank der Druck vollständig. Im rechten Ventrikel wurde bald nach der Injection auch einiges Sinken des Druckes bemerkt, doch kehrte er zeitweilig zur anfänglichen Höhe zurück, stieg im Allgemeinen immer höher und erreichte am Ende des Versuchs bis 1000 pCt. des anfänglichen. Dabei trat diese Druckerhöhung zeitweilig in Gestalt breiter Wellen, die einige Zeit nach der Injection erschienen, zu Tage. Als Ursache davon dürfte ein erschwerter Blutumlauf in den Lungen entweder infolge einer grösseren Zähigkeit (Verdichtung) des Blutes, oder der Bildung von Coagula, oder des Zusammendrückens der Capillaren durch die ödematöse Schwellung des Lungengewebes anzusehen sein.

Feuchtes Rasseln wurde nach der 2. Injection (ungefähr nach 10 Min.; es waren im Ganzen 2 ccm Methyl. salicyl. eingeführt worden) bemerkt, bei um 400 pCt. vergrössertem Druck im rechten Ventrikel um 12 pCt. erniedrigtem Druck in den Arterien des grossen Blutkreislaufs und anfänglichem Charakter des Pulses.

Im Allgemeinen wurde der Puls in der ersten Zeit nach der Injection viel frequenter (zuweilen um das Doppelte), seine Arhythmie nahm zu, die systolischen Elevationen nahmen ab; nach der Wiederholung der Injectionen wurde der Rhythmus des Pulses regelmässiger, aber die Schwäche desselben trat deutlicher hervor.

Im 75. Versuch, wo zugleich mit dem arteriellen auch der Druck im rechten Ventrikel und im linken Vorhof gemessen wurde, fiel nach der 1. Injection der arterielle Druck wie im vorhergehenden Versuch auf kurze Zeit, stieg dann etwas höher als der anfängliche und wurde auch im rechten Ventrikel um 28 pCt. höher; nach der 2. Injection fiel der arterielle Druck um 64 pCt., stieg im rechten Ventrikel um 71 pCt.; nach der 3. Injection fiel der Druck definitiv; im linken Vorhof fiel der Druck schon nach der 1. Injection (um 33 pCt.) und stieg nicht wieder.

Der Puls wurde nach der Injection schneller, nach der ersten wurde dessen Rhythmus sogar regelmässiger, nach der dritten wurde er arhythmisch und schwach. Die Thätigkeit des rechten Ventrikels wurde nach der 1. Injection merklich kräftiger, nach der 2. Injection arbeitete er mit abwechselnder Kraft. Das Sinken des Drucks im linken Vorhof zeugt gegen das Vorhandensein von Stauung auf der venösen Seite des kleinen Blutkreislaufs, die mässige Druckerhöhung im rechten Ventrikel redet für die Existenz eines Hindernisses im Gebiet der Verzweigungen der Lungenarterie und in denjenigen der Lungencapillaren; die Erscheinungen seitens des Blutdrucks sind also denen, die in den Versuchen, wo wir Embolie der Aeste der Lungenarterie durch Injection von Lycopodiumsamen hervorbrachten, beobachtet wurden, analog, dabei war aber die Druckerhöhung im rechten Ventrikel weit geringer.

In Versuch 77 blieb der Druck im rechten Ventrikel und auch dessen Arbeit nach der Injection unverändert; die systolischen Elevationen des linken Ventrikels wurden nach den Injectionen, besonders nach der 3., kleiner; der arterielle Druck fiel nach der 2. Injection um 50 pCt. und glich sich im Laufe von 6 Min. aus; nach der 3. Injection besserte sich der Druck nicht mehr.

Der Puls wurde erst nach der 3. Injection schneller und blieb regelmässig.

Folgerungen. Aus dem soeben Dargelegten darf man den Schluss ziehen, dass das durch Methyl. sal. hervorgerufene Lungenödem auch ein toxisches Oedem ist, denn wenn das mechanische Moment auch eine gewisse Rolle spielt, so ist dessen Vorhandensein doch nicht direct nothwendig. Die Druckerhöhung im rechten Ventrikel kann eine sehr bedeutende sein, kann aber auch ganz fehlen (s. Versuch 77).

Wie lässt sich diese Druckerhöhung erklären? Der Versuch mit Einwirkung des salicylsauren Methyls auf das Blut zeigte eine deutliche Veränderung desselben mit Neigung zur Bildung von Coagula; es wurden solche in den Aesten der Lungenarterie und bei der Obduction in einigen Versuchen (Versuch 74, wo die grösste Menge salicylsauren Methyls — 11 ccm — unter unseren Experimenten angewandt wurde) constatirt.

Eine Erklärung der Druckerhöhung im rechten Ventrikel und in der Lungenarterie muss daher vor allem in den Veränderungen des Blutes gesucht werden; auch an einen Spasmus der Lungengefässe reflectorischen Ursprungs könnte man denken; doch verschwindet dieser Effect nach Durchschneidung der Nn. vagi nicht.

Ein beständiger und scharfer Unterschied in der Arbeit des rechten und linken Ventrikels ist in den Versuchen mit salicylsaurem Methyl nicht wahrzunehmen; in einigen Versuchen kann man vergrösserte Arbeit des rechten Ventrikels constatiren, in andern nicht; in den Arterien des grossen Blutkreislaufs hält der Druck sich lange, nach zeitweiligem Fallen bessert er sich wieder. In Versuch 74 hielt sich der Druck, nachdem er sich gebessert hatte, auf der anfänglichen Höhe während des Austritts einer schaumigen Flüssigkeit aus der Nase, folglich bei der vollständigen Entwicklung des Lungenödems. Zu dieser Zeit konnte folglich von einer Lähmung des linken Ventrikels keine Rede sein; der Druck im rechten

Ventrikel war dabei enorm (verhältnissmässig) hoch. Asynergie der Ventrikel wird in den Versuchen mit salicylsaurem Methyl nicht selten beobachtet, doch ist nicht sie die Ursache der Entwicklung eines Oedems.

Eine starke Wirkung übte das salicylsaure Methyl auf die Athmung aus, die sogleich nach der Injection einen regellosen Charakter annahm, was offenbar dem Einfluss dieses Mittels auf das Athmungscentrum zugeschrieben werden muss.

Mit der Entwicklung und Vergrösserung des Oedems ging die Athemcurve von ihrer Abscisse ab, was von der Volumzunahme der Lungen zeugte; zugleich wurden ihre Excursionen kleiner und wiesen auf die Beschränkung des Erweiterungsvermögens der Lungen hin. Dieser Zustand der Lungen, welcher beständig auch in den Höllenstein- und Aetherversuchen bemerkt wurde, ist demjenigen, der in Grossmann's, Winkler's und v. Zeissl's Arbeiten so oft als Lungenschwellung und Lungenstarrheit bezeichnet wird, sehr ähnlich, doch mit ihm nicht identisch, denn bei den genannten Autoren bedeutet er einen Zustand der Lungen, der durch Blutstauung hervorgerufen wird, und als vorläufiges oder, wie sie sich ausdrücken, als erstes Stadium des Lungenödems auftritt; in unseren Versuchen dagegen ist die Starrheit und Schwellung der Lungen hauptsächlich eine Folge der Transsudation von Flüssigkeit in das Gewebe und die Alveolen derselben.

Der Puls wurde nach der Injection von salicylsaurem Methyl frequenter und, was befremdlich erscheint, zugleich regelmässiger; bei befriedigendem Druck wurde er weniger voll.

Gegen das Ende wurde zugleich mit dem Sinken des Drucks auch der Puls schwach.

Wir beschreiben und besprechen unsere Versuche mit Lugollösung und Muscarin nicht, die ersten hauptsächlich nicht, weil die Zahl solcher eine zu geringe war, um irgend einen Schluss zu gestatten, die zweiten, weil bei einer genügenden Anzahl und unter allen für diese Substanzen charakteristischen Erscheinungen das erhaltene Resultat im Sinne der Entwicklung von Oedem ein ganz negatives war.

Was das neuropathische Lungenödem anbetrifft, so unterscheiden die Klinicisten zwei Formen desselben: eine, bei welcher Störungen der vasomotorischen Innervation, der Ansicht der Autoren nach, als nächste Ursache des Lungenödems beim Vorhandensein anderer organischer Störungen, die gewöhnlich bei Personen, welche Anfällen von Lungenödem unterworfen sind, beobachtet werden, anzusehen sind [die Fälle von Bouveret (48), Petren und Bergmark (49), J. Necas (50), Kornfeld (51), Müller (52); hierzu kann auch einer der zwei von Sticker (53) beschriebenen Fälle einseitigen Lungenödems gerechnet werden, welcher dem von Bouveret beobachteten sehr ähnlich ist, obgleich der Autor selbst von dem angioneurotischen Charakter dieses Falles nicht spricht]; und eine andere Form, wo ebensolche Störungen der Innervation der Lungengefässe von den Autoren bei solchen Kranken beobachtet wurden, die kein Herz- oder Nierenleiden hatten, keiner Punktion der Pleura



unterworfen worden waren, aber an Erkrankung functionellen oder organischen Charakters des Nervensystems im Allgemeinen litten [die Fälle von Fouineau, Lévi (59), Morel-Lavallée und Amblard — im Ganzen 4 Beobachtungen, die ziemlich umständlich (aber ohne mikroskopische Untersuchung des Nervensystems) beschrieben sind und die wir in der französischen Literatur (Fouineau's und Chemery's Dissertationen) gefunden haben. Ausserdem gehören noch hierher die in Necas' Arbeit sehr kurz erwähnten Fälle von Prof. Thomayer und des französischen Autors Breschet].

Die erste Form wird von einigen Autoren für eine Angioneurose angesehen, auch ihrer Entstehungsart nach mit einem umschriebenen Hautödem nach Quincke-Gross verglichen.

In der zweiten Form wird die Entwicklung des Lungenödems bald einer unmittelbaren Störung der vasomotorischen Centren, bald einer Reizung des Stammes des N. vagi (Amblard's Fall) zugeschrieben.

Um die Möglichkeit des Vorhandenseins von Nervenödemen aufzuklären, leiteten wir eine Reihe von Versuchen an Hunden und Kaninchen nach Jores mit Reizung des Lungengewebes und auch ungleichzeitiger Durchschneidung der N. vago-sympathici und Reizung des peripherischen Endes des vorher durchschnittenen Nervenstammes. In anderen Fällen fügten wir noch die Exstirpation des Gangl. cervicale infer. hinzu; ein positives Resultat wurde jedoch nur einmal erhalten, wobei man annehmen kann, dass in diesem Fall der Aether, mit welchem die Kaninchen narkotisirt wurden, am Zustandekommen des Oedems theilgenommen hatte. Wir erhielten jedesmal Lungenödem, wenn wir zu der einseitigen Reizung der Nervenstämme oder zu der Exstirpation des Gangl. cervicale infer. Höllensteininjection gesellten; zwischen dem Oedem auf der Seite, wo der Nervenstamm gereizt worden war, und dem auf der anderen, wo kein Reiz ausgeübt wurde, konnte kein scharfer Unterschied wahrgenommen werden.

In Anbetracht des Dargelegten wagen wir es nicht, uns zu Gunsten des Vorkommens eines Nervenödems auszusprechen. Wir glauben, dass bislang noch zu wenig experimentelle Gründe dazu vorhanden sind, obgleich, wie erwähnt, in der Literatur Fälle angeführt werden, die für die Möglichkeit eines Oedems nervösen Ursprungs reden.

Schlussbetrachtungen.

Nach näherer Bekanntschaft mit der einschlägigen Literatur und einer Reihe von Versuchen theils mechanischen Charakters, theils mit verschiedenen Substanzen, wollen wir versuchen, mögliche Schlüsse aus unserer Arbeit zu ziehen und auf Grund von uns und anderen Autoren erhaltener experimenteller Thatsachen unser Urtheil über die Frage der Pathogenese des acuten Lungenödems beim Menschen aussprechen. Zuerst wollen wir einige Betrachtungen über den Werth der verschiedenen Methoden, die zur experimentellen Hervorrufung von mechanischem acutem Lungenödem bei Thieren angewandt worden sind, dann über das Zustandekommen des toxischen Oedems anstellen.



Welch's Verfahren — Zerquetschung der Muskeln des linken Ventrikels — wandten wir bei unsern Versuchen nicht an, einerseits weil wir mit Hunden experimentirten und wussten, dass, wie der Autor selbst erklärt, dieses Verfahren bei ihnen nicht zum Ziel führt, und ausserdem, weil es auch bei Kaninchen häufig misslingt. Dies bestätigen Sahli, Löwitt, Alexandrow. Nur Grossmann erhielt mit diesem Verfahren bei Hunden das gewünschte Resultat.

Andererseits gestattet diese Methode in Folge ihres grob-mechanischen Charakters weniger als andere mechanische Methoden irgend etwas Analoges in der Pathologie des Menschen herauszufinden. Wie dem auch sei, dieselbe wurde von zwei Forschern mit Erfolg angewandt, folglich erreicht sie zuweilen ihren Zweck; aber bei der Erklärung ihrer Bedeutung muss man sich natürlich der Meinung ihres Autors, nicht aber Sahli's oder Grossmann's, anschliessen. Dieses Verfahren ist einer Lähmung des linken Ventrikels und nicht einer Capacitätverringerung desselben analog, da aus der Beschreibung der Versuche hervorgeht, dass die auf diese Weise gestörte Thätigkeit des linken Ventrikels nicht wiederhergestellt wird und der Tod des Thieres unter Erscheinungen von Lungenödem sehr rasch, nach wenigen Minuten (2—3—4 Min.) eintritt, dass somit diese Form von Oedem der agonalen am nächsten steht; es ist sehr wahrscheinlich, dass in den von Bokarius mitgetheilten Fällen pathologo-anatomischer Beobachtungen das Lungenödem durch ein früheres Absterben des linken Ventrikels im Vergleich zum rechten entstanden war. Miller und Matthews, die bei ihren Versuchen mit künstlicher Stenosirung der Valvula mitralis Lungenödem beobachteten, schreiben dieses der herabgesetzten Thätigkeit des linken Ventrikels in Welch's Sinne zu. Inwieweit es aber richtig ist das Fallen des Blutdrucks in der Aorta in Folge von verringerter Blutzufuhr zum linken Ventrikel dem durch die verminderte Kraft dieses letzteren verursachten Fallen gleichzustellen, werden wir weiter unten bei der Betrachtung des Einflusses der Obturation des linken Vorhofs auf das Zustandekommen von Lungenödem betrachten.

Was die anderen Beweisgründe für die Bedeutung der Capacitätsverringerung des linken Ventrikels für die Entstehung von Lungenödem anbetrifft, so können Grossmann's Versuche mit Muscarin, auf welche der Autor sich hauptsächlich stützt, nicht für überzeugend gelten, da bei der Muscarinvergiftung Oedem, wenigstens makroskopisch wahrnehmbares, weder von uns noch von Löwitt, Sahli oder Alexandrow erhalten wurde.

v. Zeissl's und Winkler's Versuche, bei welchen diese Autoren sich per visum von einer ebensolchen Capacitätsverringerung (Contractur) des linken Ventrikels wie Grossmann bei den seinigen mit Muscarin überzeugt hatten, sind aus folgenden Gründen wenig überzeugend: zwar weist ersterer, der mit Amylnitrit, einer Substanz, welche unzweifelhaft die Zusammensetzung des Blutes verändert, arbeitete, auf Druckerhöhung im linken Vorhof und in der Lungenarterie bei diesen Versuchen als auf einen Beweis hin, dass während denselben Stauung vorhanden war; doch führt er in Betreff der Lungenarterie wenig überzeugende Thatsachen an, denn er spricht nur von einer relativen Druckerhöhung in derselben, indem er dafür die Er-



haltung des anfänglichen Drucks oder sogar eine geringe Verminderung bei deutlich ausgeprägtem Fallen des Drucks in der A. carotis und einer gewissen Steigerung desselben im linken Vorhof ansieht; allein viele Autoren, wie z. B. Löwitt, Miller und Matthews, wollen das Vorhandensein einer solchen relativen Druckerhöhung mit Recht nicht zugeben und noch weniger ihr eine Bedeutung zuschreiben. Ausserdem haben sich Winkler's Angaben bislang noch nicht bestätigt. Der zweite Autor, v. Zeissl, spricht selbst von dem Antheil, den die Veränderungen des Blutes und der Wände der Lungengefässe (Lungencapillaren) an dem Zustandekommen des Oedems in seinen Versuchen genommen haben. Auch die Tabellen der Druckgrössen bei gleichzeitiger Messung derselben in der A. carot., in der Lungenarterie und im linken Vorhof bieten nicht den Parallelismus zwischen der Druckerhöhung in der Lungenarterie und im linken Vorhof, von welchem v. Zeissl spricht. Somit ist es erlaubt, anzunehmen, dass in Winkler's und v. Zeissl's Versuchen das mechanische Moment im Sinne der Capacitätsverringerung des linken Ventrikels erst in zweiter Linie kommt, der toxische Factor dagegen die erste Stelle einnimmt. Dies um so mehr, als in gewissen Momenten eines Versuchs der Druck in der Lungenarterie im Vergleich zum anfänglichen zwar stark (zuweilen um das Doppelte oder noch mehr) stieg, er in anderen Versuchen und im Durchschnitt ein relativ gemässigter und nicht so hoch war, wie es in den rein mechanischen Versuchen beobachtet wird, wo der Druck, um Oedem hervorzurufen, nicht weniger als doppelt so hoch wie der anfängliche, oft noch viel höher (s. die Versuche mit mechanischer Stauung) sein und mehr oder weniger lange auf derselben Höhe bleiben muss. Eine Raumverringerung des linken Ventrikels bei Jodvergiftung leugnen auch Miller und Matthews ab, die in ihren Versuchen mit der Lugol'schen Lösung v. Zeissl's Angaben im Allgemeinen bestätigen mit Ausnahme dieses einen Punktes, auf den sie ihren Worten nach ihre besondere Aufmerksamkeit gerichtet hatten; sie erklären kategorisch, dass der Rauminhalt der linken Herzcavitäten unverändert bleibt.

Die Obturation des linken Ventrikels, welche gerade zur Bestätigung von Sahli's und Grossmann's Ansicht über die Rolle einer Raumverringerung des linken Ventrikels im Sinne einer Contractur desselben in der Pathogenese des Lungenödems hätte dienen können, gab uns diese Bestätigung nicht. Alexandrow wandte dieses Verfahren zwar mit Erfolg an, doch führt er weder die Messungen des Drucks noch die Curven dieser Versuche an, so dass wir, ohne die Thatsache des Entstehens von Lungenödem bei der Obturation des linken Ventrikels bei diesem Autor zu bezweifeln, dasselbe in Ermangelung der Druckcurven nicht erklären können.

Welch rief Lungenödem bei Kaninchen, Sahli bei Hunden hervor, indem sie einen Theil des linken Vorhofs von bestimmter Grösse zuklemmten. Auch Löwit erhielt durch Infusion von Kochsalzlösung in den linken Vorhof bei Katzen oder Kaninchen Lungenödem; Grossmann endlich und wir riefen, an Hunden experimentirend, in den allermeisten Fällen Oedem hervor, indem wir durch Obturation des linken Vor-

hofs Fallen des arteriellen Drucks bis zu einer gewissen Höhe bewirkten.

Es ist jedoch kaum möglich, die Obturation oder das Zuklemmen des linken Vorhofs einer Raumverkleinerung des linken Ventrikels, wie Grossmann es thut, gleichzustellen. Wir müssen unser Augenmerk auf den Umstand richten, dass bei der Obturation des Vorhofs fast die ganze Blutmenge, die im Ventrikel Platz gefunden hätte, und ein Theil des Blutes aus dem Vorhof in den Lungenvenen bleiben, diese und folglich auch die Capillaren überfüllen und dadurch Verlangsamung der Blutströmung und Druckerhöhung in denselben hervorrufen, d. h. gerade die Bedingungen schaffen muss, welche Transsudation begünstigen. Auch einer Lähmung oder Entkräftung des linken Ventrikels darf die Obturation weder im experimentellen noch im klinischen Sinne gleichgestellt werden; der Blutdruck fällt dabei, aber nicht infolge von Herzschwäche, sondern von ungenügender Blutzufuhr; wird die Obturation vermindert, so steigt sogleich der arterielle Druck. Werden diese zwei Zustände nicht scharf von einander unterschieden, so sind falsche Schlüsse möglich: ein bei Druckerniedrigung eingetretenes Lungenödem kann einer Parese des linken Ventrikels zugeschrieben werden, während es in Wirklichkeit durch einen pathologischen Process im Gebiete des Vorhofs ohne irgend eine Veränderung seitens des linken Ventrikels entstehen konnte, da nicht nur eine experimentelle, sondern auch eine pathologische Raumverkleinerung des linken Vorhofs, wobei die Arbeitsfähigkeit des linken Ventrikels erhalten bleibt, möglich ist. Die herabgesetzte Thätigkeit (verminderte Leistung) dieses letzteren ist in diesem Fall eine infolge von verminderter Blutzufuhr erzwungene.

Was die Obturation der Aortenmündung, die Zuklemmung der Aorta und um so mehr die Obturation der Aorta descendens anbetrifft, so ruft sie den übereinstimmenden Thatsachen aller Autoren, die dieses Verfahren angewandt, gemäss bei Hunden selten, öfter bei Kaninchen Lungenödem hervor; deshalb ist vom experimentellen Standpunkt aus kein Grund vorhanden, ihr in der Pathologie des Menschen eine Bedeutung zuzuschreiben. Klinisch ist es ja bekannt, dass Erkrankungen der Aorta, insbesondere in Gestalt von Aortitis und Periaortitis häufig die Ursache von Lungenödem sind; darüber wurde schon genug in der Einleitung gesprochen und auch gezeigt, worin dabei die Rolle der Periaortitis besteht.

Es giebt noch ein rein mechanisches Moment, welches allgemeines acutes Lungenödem beim Menschen verursachen kann, nämlich die Embolie der kleinen Verzweigungen der Lungenarterie und der Lungencapillaren, was durch die Versuche mit Lycopodiumsamen und Ribbert's (56) Beobachtungen über die fettige Lungenembolie erwiesen worden ist.

Der Mechanismus des Zustandekommens des Oedems in diesem Falle wird bei der Beschreibung der Versuche selbst erklärt werden.

Wenn schon bei irgend einer anderen Entstehungsursache des Lungenödems eine Veränderung der Lungencapillaren schliesslich nicht ausbleiben kann, so ist letzterwähntes Verfahren, mechanisches Lungenödem hervor-



zurufen, gerade darauf gerichtet, diesen im Sinne des Eintretens von Transsudation wichtigsten Theil des Gefässapparats zu treffen.

Somit wirft sich die Frage auf, ob in der Pathologie des Menschen acutes allgemeines Lungenödem rein, oder wenigstens hauptsächlich mechanischen Ursprungs, d. h. durch alleinige Störung des Gleichgewichts im Blutumlauf verursachtes, zu Stande kommen kann?

Auf Grund der obenbeschriebenen Versuche darf man die Möglichkeit eines solchen Oedems in den Fällen zulassen, wenn Hindernisse zum Blutabfluss aus den Lungen auf der Höhe des linken Vorhofs (nicht aber der linken atrio-ventricularen Oeffnung) entstehen, z. B. in Fällen eines raschen Zusammenpressens des linken Vorhofs durch irgend eine Geschwulst, eines Aneurysmas der Aorta oder Durchreissen derselben in den linken Vorhof, oder einer Thrombose des linken Vorhofs.

Die acuten allgemeinen Lungenödeme im Laufe von Erkrankungen des Herzens oder der Lungen (z. B. bei bronchialem Asthma) zählen unter ihren Entstehungsursachen ausser den mechanischen Momenten gewöhnlich auch ein toxisches.

Wenn man nicht zugeben kann, dass bei allen Lungenödemen mechanischen Ursprungs zuerst eine Lähmung oder Entkräftung des linken Ventrikels eintreten muss, damit das Oedem zu Stande kommen könne — später ist infolge der ungenügenden Oxydation des Blutes und der verschlechterten Ernährung des Herzmuskels die Thätigkeit des linken Herzens herabgesetzt — so darf man doch behaupten, dass die Thätigkeit des rechten Ventrikels dabei erhöht sein muss, damit Oedem entstehen könne, dies folgt sowohl aus den Versuchen anderer Autoren als aus den unsrigen.

Ehe wir zum toxischen Oedem übergehen, seien noch einige Worte über die sogenannte Lungenschwellung und Lungenstarrheit gesagt. Es unterliegt keinem Zweifel, dass bei der Entwicklung von Oedem die Lungen an Grösse zunehmen, und dass ihre Ausdehnungskraft abnimmt, wie dies aus den Curven der Thoraxexcursionen und der Athembewegungen, und auch aus den Thatsachen der Obduction erhellt; doch wird ein solcher Zustand nicht immer von Stauung oder Blutüberfüllung begleitet und noch weniger dadurch hervorgerufen; beim toxischen Oedem hängen jene Erscheinungen ausser von der Hyperämie, die dort vorhanden ist, wo beim Oedem Druckerhöhung im kleinen Blutkreislauf beobachtet wird, offenbar zum Theil von der Durchtränkung der Lungen mit dem Transsudat, zum Theil von der vicariirenden Erweiterung der Bezirke der Lungen, welche von der Transsudation freigeblieben sind, ab. Bei mechanisch hervorgerufenem Lungenödem ist die Blutmenge in den Lungen natürlich erhöht und von Lungenschwellung und Lungenstarrheit in Basch-Grossmann's Sinne noch vor dem Eintreten einer Transsudation in das Lungengewebe begleitet. Es sei hier bemerkt, dass ein der Basch-Grossmann'schen Lungenschwellung und Lungenstarrheit sehr ähnlicher, in der Klinik bekannter Zustand der Lungen bei an Mitralfehlern Leidenden angetroffen wird; doch entwickelt er sich hier langsam und hat einen chronischen Charakter.

II.

Was unsere Versuche mit toxischem Oedem und zwar mit dem durch Höllenstein, Aether und Salicylsäuremethyl hervorgerufenen anbetrifft, so wurde das Zustandekommen des Lungenödems zum Theil von Druckerhöhung hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich, auf der arteriellen Seite des Lungenkreislaufs, begleitet, zum Theil nicht, so dass die Ansicht der französischen Autoren (s. Chemery), nach welcher Druckerhöhung im Gebiet der Lungenarterie eine nothwendige Bedingung des Zustandekommens des acuten Lungenödems im Allgemeinen ist, experimentell sich nicht bestätigt.

In den meisten Versuchen mit salicylsaurem Methyl stieg der Druck im Gebiet der Lungenarterie (des rechten Ventrikels), was mit Teissier und Guinard's Versuchen übereinstimmt; doch genügte in unsern Versuchen die blosse Einwirkung des salicylsauren Methyls ohne Beihilfe von Nervenreizungen, wobei wir im ganzen keine grösseren Mengen des genannten Mittels verwandten als erwähnte Autoren. Das die Entstehung des Oedems begünstigende mechanische Moment wurde durch die Einwirkung des Mittels selbst bewirkt. An Lähmung oder Insuffizienz des linken Ventrikels kann auf Grund unserer Versuche nur als eine nebensächliche Bedingung für das Zustandekommen von Oedem gedacht werden; zuweilen wurde vollständig entwickeltes Oedem sogar bei anfänglichem arteriellem Druck beobachtet (s. z. B. Versuch 74); erhöhte Thätigkeit des rechten Ventrikels war aber in den meisten Fällen vorhanden.

In den Versuchen mit Aether wurde das Fehlen von Druckerhöhung im rechten Ventrikel öfter als in der vorhergehenden Serie von Versuchen beobachtet.

Dabei muss bemerkt werden, dass besonders im linken Ventrikel (im rechten war dies weniger scharf ausgeprägt) zugleich mit dem Fall des arteriellen Drucks zeitweilig eine Art Spasmus entstand, welcher in der Verkleinerung der systolischen Elevation und des diastolischen Fallens seiner Curven seinen Ausdruck fand (s. Versuch 66). Noch schärfer oder wenigstens, infolge des vollständigen Fehlens solcher Veränderungen im rechten Ventrikel, frappanter war diese Erscheinung nach den Höllensteininjectionen ausgedrückt (s. Versuch 43). Doch muss sie der verminderten Blutmenge im Ventrikel (dessen Verödung) zugeschrieben werden, denn bei der Besichtigung des Herzens während der Entwicklung des Lungenödems nach einer Aetherinjection gewahrten wir Erweiterung der rechten Herzhälfte, konnten aber keine tonische Zusammenziehung — Contractur — des linken Ventrikels bemerken; in dieser Beziehung bestätigen unsere Beobachtungen Miller's und Matthew's Angaben.

Die Höllensteinversuche haben besonders deutlich die Möglichkeit eines Zustandekommens von Lungenödem ohne Druckerhöhung im Gebiete des kleinen Blutkreislaufs und sogar bei herabgesetztem Druck gezeigt. Andererseits aber stieg nicht selten der Druck im rechten Ventrikel und im Gebiete der Lungenarterie, und sogar bedeutend, bei anscheinlichem Fehlen aller ihn begünstigender Bedingungen, wie z. B. bei

der Obturation der V. cava inf., wenn der Blutzufluss zur rechten Herzhälfte sehr beschränkt war. Am linken Ventrikel wurden zuweilen eben solche Veränderungen wie nach einer Aetherinjection constatirt. Es ist wichtig hervorzuheben, dass sie auch nach der Injection von Höllenstein in den rechten Ventrikel und auch in den linken selbst eintraten; aber im ersten Fall bewirkte diese Injection erhöhte Arbeit des rechten Ventrikels und Druckerhöhung in der A. pulm., im zweiten nahm zwar auch der rechte Ventrikel an dieser Erscheinung einen Antheil, doch einen viel schwächeren.

In den Versuch mit Höllenstein, in welchem das Herz per visum beobachtet wurde, wurde auch, wie in dem entsprechenden Versuch mit Aether Erweiterung des rechten Ventrikels, doch eine geringere als in letzterem Versuch constatirt; auch dessen erhöhte Arbeit während 1 bis $1^1/_2$ Min. gerade zur Zeit der Entwicklung des Oedems (Veränderungen der Lunge: Volumzunahme, marmorirte Färbung und Starrheit), sowie eine verhältnissmässige Erweiterung der rechten Herzhälfte post mortem wurden bemerkt; Contractur des linken Ventrikels fehlte wie im Experiment mit Aether.

Die zur Untersuchung der Wirkung von Höllenstein, Aether und salicylsaurem Methyl auf das Blut eingeleiteten Versuche zeigten Neigung zur Bildung von Coagula (erhöhte Gerinnbarkeit) und ein Versuch mit Höllenstein an einem durch Entblutung getödteten Thier bewies, dass dieses Mittel unzweifelhaft die Porosität der Gefässwände stark verändert, nämlich dieselbe verstärkt; dabei geht es, wie aus den ersten Versuchen ersichtlich ist, zum Theil selbst in das Transsudat über. Be den Experimenten mit salicylsaurem Methyl gelang es einmal, Coagula in den Aesten der Lungenarterie zu sehen.

Auch Teissier, Chatin und Guinard weisen auf eine Veränderung des Blutes in dem Sinne hin, dass unter dem Einfluss der Injectionen von salicylsaurem Methyl die Löslichkeit der rothen Blutkörperchen grösser wird (Hämolyse).

Obgleich wir keine systemischen Untersuchungen in dieser Richtung ausgeführt haben, besitzen wir dennoch Thatsachen genug, um sagen zu können, dass die Druckerhöhung im Gebiet der Lungenarterie in den beschriebenen Versuchen von einer Veränderung des Blutes abhängt, welches in diesem veränderten Zustande in den Lungencapillaren verstärkten Widerstand und dadurch Druckerhöhung hervorruft. Die Veränderung der Gefässwände ist schon eine zweite Wirkung derselben Ursache, welche die Veränderung des Blutes bedingt; dieselbe führt zur Bildung des Lungentranssudats.

Somit bedarf ein toxisches Oedem zu seiner Entwicklung keiner mechanischen Momente, und in einigen Fällen werden solche vom toxischen Agenten selbst im Lungenkreislaul hervorgerufen, wenigstens in den Bedingungen des Experiments.

Miller's und Matthew's Versuche mit der Einathmung von Stickstoffoxyd- und Ammoniakdämpfen bestätigen unsere Ansicht, dass ein toxisches Lungenödem sich ohne die geringste Druckerhöhung im kleinen Blutkreislauf entwickeln kann. In ihren Versuchen mit diesen Substanzen



beobachteten sie niemals Druckerhöhung in der Lungenarterie und bemerkten auch nichts Unverhältnissmässiges in der Arbeit beider Ventrikel. Irgend ein mechanisches Moment war in ihren Versuchen nicht vorhanden.

Somit ist Grossmann's an Sahli gerichtete Forderung, einen experimentellen Beweis dafür zu liefern, dass bei der Entwicklung von Lungenödem Stauung in den Lungen nicht vorhanden ist, sowohl von Löwit als von Miller und Matthews und von uns erfüllt worden.

Lässt man sich somit von experimentellen Thatsachen leiten, so kann man auf Grund solcher zu folgenden Schlüssen gelangen:

1. Die am Häufigsten beobachtete Art des allgemeinen acuten Lungenödems muss das toxische Oedem sein; viel seltener muss von Blutumlaufstörungen mechanischen Charakters bewirktes Oedem vorkommen; selbstständiges neuropathisches Oedem ist noch nicht bewiesen.

2. Ein experimentelles, allgemeines, acutes Lungenödem mechanischen Ursprungs ist erwiesen und wird verhältnissmässig leicht durch Factoren, die den Blutabfluss aus dem kleinen Blutkreislauf auf der Höhe des linken Vorhofs hindern, sowie durch Verschliessung der Lungencapillaren hervorgerufen.

3. Der Druck im Gebiet der Lungenarterie ist in solchen Fällen sehr erhöht, die Arbeit des rechten Ventrikels verstärkt, dagegen der Druck in den Arterien des grossen Blutkreislaufs herabgesetzt; eine bedeutende Druckerniedrigung im System der Aorta begünstigt das Zustandekommen eines Oedems nicht, woraufhin man annehmen darf, dass eine Insufficienz des linken Ventrikels im Anfangsstadium der Entwicklung dieses Prozesses in den angegebenen Fällen eine nebensächliche Bedeutung hat.

4. Unter den erwähnten Bedingungen, d. h. bei einer Störung des Blutumlaufs im linken Vorhof im Fall eines raschen Drucks durch irgend eine Geschwulst, ein Aneurysma oder eine Neubildung in seinem Innern, z. B. durch eine Vorhofthrombose, kann auch beim Menschen Zustandekommen acuten Lungenödems erwartet werden.

5. Experimentelles toxisches Oedem wird leicht durch verschiedene Gifte hervorgerufen; obgleich es am Oeftesten von Druckerhöhung im Gebiet der Lungenarterie und von starken Contractionen des rechten Ventrikels begleitet wird, kann es auch bei vollständigem Fehlen dieser Erscheinungen zu Stande kommen.

6. Der Mechanismus der Entstehung des experimentellen toxischen Oedems lässt sich auf eine Vergrösserung der Porosität der Lungencapillaren zurückführen, zu der sich in manchen Fällen wahrscheinlich noch Thrombose vieler Capillaren gesellt, welche die Fortbewegung des Blutes erschwert und Druckerhöhung in den Lungenarterien hervorruft. Das Oedem, welches beim Menschen nach einer Aetherinhalation entsteht, kommt wahrscheinlich auf dieselbe Art wie bei den Experimenten an Thieren zu Stande.

7. Bei der Untersuchung eines an acutem Lungenödem Erkrankten ist der Zustand des Blutdrucks in den Arterien des grossen Blutkreislaufs und folglich die Spannung der Gefässwände für das Verständniss des Mechanismus seiner Entstehung von grosser Wichtigkeit.



Druckerniedrigung kann sowohl bei mechanischem als bei toxischem Oedem vorkommen, Druckerhöhung oder normaler Druck dagegen nur bei letzterem. Der Puls bietet beim Oedem nichts Charakteristisches; er kann schnell und langsam, regelmässig und arhythmisch sein. Dessen Charakter — Frequenz, Regelmässigkeit, Stärke des Schlages — haben eine grössere Bedeutung für die Beurtheilung des Zustandes des Herzens selbst als für die Bestimmung des Mechanismus der Entstehung des Oedems. Beim mechanischen Oedem muss der Puls ceteris paribus der Erniedrigung des arteriellen Druckes entsprechend schwächer sein.

8. Das sogen. neuropathische Oedem im Sinne einer selbstständigen oder symptomatischen Angioneurose der Lungen ist experimentell noch nicht dargethan; auch die Zahl der klinischen Beobachtungen genügt noch nicht das Vorkommen einer solchen Art von Oedem für festgestellt anzusehen.

9. Genauere pathologo-anatomische und experimentelle Untersuchungen der Frage über den Mechanismus des Zustandekommens des Lungenödems, insbesondere die Erforschung der Veränderungen des Gefässendothels und der osmotischen Processe im Lungengewebe beim Lungenödem werden unzweifelhaft zum vollen Verständniss der Pathogenese des Lungenödems beitragen.

Auch eine sorgfältige klinische Untersuchung der Fälle von acutem Oedem beim Menschen, besonders alles dessen, was den Blutdruck und die Veränderungen des Blutes betrifft, ist zu diesem Zwecke nothwendig.

Ich halte es für eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. A. J. Taljanzew sowohl für das mir angetragene Thema als auch für seine stete Leitung bei dessen Ausarbeitung meinen tiefsten Dank auszusprechen.

Auch Herrn Prosector des Instituts Dr. med. F. F. Venulet sage ich meinen innigsten Dank für seinen Beistand bei der Anfertigung der anatomischen und mikroskopischen Präparate.

Erklärungen zu den Abbildungen auf Tafeln IV—X.

1. Versuch. Oedem. Nach dem Beginn der Obturation wird Fallen des arteriellen Drucks im grossen Blutkreislauf, übrigens kein bedeutendes, zeitweilig zur anfänglichen Höhe wiederkehrendes, beobachtet. Man bemerkt bedeutende Druckerhöhung in der Lungenarterie, manchmal erreicht sie beinahe das Dreifache. Ausser der Druckerhöhung in der Lungenarterie sieht man auf ihrer Curve, besonders in dem Theil der Abbildung, wo ihre Spitze die Arteriencurve berührt, die enorme Vergrösserung der systolischen Elevationen derselben. Die Elevationen der A. carot. sind zu dieser Zeit ebenfalls vergrössert, aber relativ mässig. Der Puls ist im grössten Theil der Curve arhythmisch. Diese Druckveränderung hält während der ganzen Dauer der Obturation des linken Vorhofs an.

4. Versuch. Oedem. Nach der Obturation — allmähliches Fallen des Drucks in A. femor., wobei Puls von Zeit zu Zeit fadenförmig wird. In Ventr. dext. steigt der Druck sehr stark (am Ende des ersten Abschnitts der Curve um 300 pCt.); gleichzeitig werden auch dessen systolische Elevationen grösser; darauf fällt der Druck im Ventr. dext. etwas, obgleich er sich noch immer auf einer im Vergleich zu der anfänglichen doppelten Höhe hält (2. Abschnitt der Curve). Am Ende des Versuchs fiel der



Druck im Ventr. dext. beinahe bis zur Norm (3. Abschnitt, 2 Min. vor Ende des Versuchs). Seine systolische Elevationen sind deutlich ausgeprägt, sein Puls ist regelmässig und hat im 3. Abschnitt die frühere Frequenz. Im 1. Abschnitt der Abbildung war der Puls nach der Obturation frequenter, in der 1. Hälfte des 2. Abschnitts war er weniger frequent, als anfänglich, in der 2. Hälfte desselben wieder frequenter.

18. Versuch. Oedem. Nach der 1. Lycopodiumsameninjection ist eine gewisse Druckerhöhung in A. femor. und eine (mehr als) dreifache im Ventr. dext. wahrnehmbar, später ist hier die Druckerhöhung etwas weniger ausgeprägt (das Ende des 1. Abschnitts der Curve). Nach der 2. Injection kurze (weniger als 1 Min.) Druckerniedrigung in A. femor. bis auf die Hälfte des anfänglichen Drucks, dann besserte er sich; scharfe Druckerhöhung (bis zur 6—7-fachen anfänglichen Höhe) im Ventr. dext., die, trotzdem sie geringer wurde, dennoch den anfänglichen Druck weit überstieg. Nach der 5. Injection starkes Fallen des Drucks in A. femor. und eine gewisse Erniedrigung im Ventr. dext. im Vergleich zur vorhergehenden Periode. Der Puls ist dabei schwach, arhythmisch. Das Sinken des Blutdrucks progressirt. Von der 2., aber besonders von der 3. Injection an ist die Verkleinerung der Athemexcursionen des Diaphragma deutlich wahrnehmbar, doch wird sie von Zeit zu Zeit von tieferen Inspirationen unterbrochen. Seit der 3. Injection hat die Diaphragmacurve sich im allgemeinen (sehr wenig) von der Abscisse entfernt, d. h. das Diaphragma selbst stand zu dieser Zeit etwas höher als früher.

23. Versuch. Oedem. $1^1/_4$ Min. nach der Höllensteininjection fiel der Druck in A. femor. fast bis auf die Hälfte des anfänglichen und begann sogleich sich zu bessern; zugleich stieg er im Ventr. dext. mehr als um das Dreifache, begann nach 3 Min. zu fallen ($4—4^1/_2$ Min. nach der Injection wurde er niedriger als der anfängliche — dieser Theil des Versuchs ist nicht dargestellt), die systolischen Elevationen des Ventrikels begannen zu steigen. Die Excursionen der Curven des Brustkorbes und des Diaphragma begannen $2^1/_2$ Min. nach der Injection kleiner zu werden und letztere Curve entfernte sich von der Abscisse (Ausdruck für die Volumvergrösserung der Lungen und für die Verkleinerung ihrer Athembewegungen). Der Puls war während der ganzen Dauer des Versuchs regelmässig.

34. Versuch. Oedem. Nach der 1. Höllensteininjection unveränderter Druck in A. femor.; im Ventr. dext. etwas erniedrigter, wobei die systolischen Elevationen grösser geworden sind; im Atrium sin. ist der Druck erhöht (2. Abschnitt der Abbildung). Nach der 2. Injection ist der Druck in A. femor. etwas gefallen, im Ventr. dext. allmählich bis $1^1/_2$ mal des anfänglichen gestiegen, in Atrium sin. allmählich unter die Abscisse gefallen (3. Abschnitt der Curve). Die Elevationen der Curven des Ventr. dext. sind zur anfänglichen Höhe zurückgekehrt, diejenigen der anderen sind kleiner geworden. Die Curven des Atrium sin. werden mittels einer Marey'schen Trommel vermerkt.)

43. Versuch. Oedem. Nach der 1. Injection von $AgNO_3$ ist der Druck unverändert geblieben (eine geringe Druckerniedrigung in Ventr. dext. und Vergrösserung seiner systolischen Elevationen). Nach der 2. (2. Abschnitt der Curve) sind die systolischen Elevationen des Ventr. sin. kleiner, die diastolischen Abstiege ebenfalls, der mittlere Druck in ihm hat abgenommen. Der Druck in A. femor. ist etwas gestiegen und die Elevationen ihrer Curve gefallen; im Ventr. dext. ist der Druck um das Doppelte gestiegen und seine Elevationen sind so stark vergrössert, dass sie grösser als diejenigen des Ventr. sin. geworden sind. In dieser Periode wurde mässiges feuchtes Rasseln auscultirt. Der letzte Abschnitt der Curve stellt das Endstadium des Versuchs vor, als massenhaftes subcrepitirendes Rasseln vernommen wurde. Der Druck im Ventr. sin. und A. femor. ist stark gefallen; die systolischen Elevationen im Ventr. sin. sind kleiner als im Ventr. dext. Der Druck in letzterem ist zum anfänglichen zurückgekehrt, oder sogar etwas kleiner geworden.

63. Versuch. Oedem. Nach 3 Schwefelätherinjectionen (2. Abschnitt der Curve) ist der Druck in A. femor. um das Doppelte gefallen, die systolischen Elevationen derselben sind viel keiner geworden, desgleichen die respiratorischen Schwankungen. Die systolischen Aufstiege und die diastolischen Abstiege der Curve des Ventr. sin. sind auch viel kleiner. Der Druck im Ventr. dext. ist im Vergleich zum anfänglichen stark gestiegen.

66. Versuch. Oedem. Nach der 1. Aetherinjection ist der Druck in A. femor. etwas gesunken, im Ventr. dext. nach 35 Sec. etwas gestiegen, zugleich sind dessen systolische Elevationen etwas kleiner geworden, der Puls des Ventr. dext. ist regelmässig und ohne respiratorische Schwankungen. Auch die respiratorischen Schwankungen in der A. femor. sind kleiner geworden. Im Atrium sin. ist der Druck, der im Moment der Injection gestiegen war, nach der Beendigung gesunken, seine Elevationen sind bedeutend kleiner geworden. $9^1/_2$ Min. nach der 2. Injection (2. Abschnitt der Curve) ist der Druck in A. femor. niedriger als der anfängliche. Vor und nach der 3. Injection (3. Abschnitt der Curve) ist der Druck auf allen Curven erniedrigt, die Curve des Atrium sin. zieht am Rande der Curve des Ventr. dext. hin.

74. Versuch. Oedem. Nach der Injection von 1 ccm Methyl. salicyl. sank der Druck ein wenig und auf sehr kurze Zeit in der A. femor., stieg dann höher als der anfängliche und hielt sich bis zur nächsten Injection durchschnittlich auf einer grösseren Höhe als anfänglich. Im Ventr. dext. stieg der Druck stark zugleich mit der Steigerung in der A. femor., hielt sich $1^1/_2$ Min. und kehrte dann zur anfänglichen Höhe (im Durchschnitt) zurück. Zugleich mit der Druckerhöhung in der A. femor. und dem Ventr. dext. entfernte sich die Athemcurve (vom Brustkorb) weit von ihrer Abscisse und nahm eine sehr regellose Gestalt an (starke Reizung des Athemcentrums). Eine Zeitlang bemerkt man nach der Einspritzung auf den Curven der A. femor. und des Ventr. dext. starke Arhythmie (die aber eher verschwindet, als die Athemcurve sich ausgleicht).

75. Versuch. Oedem. Nach der 1. Injection fiel auf eine Zeitlang der Druck in der A. femor., stieg dann höher als der anfängliche, wobei der Puls schneller und gleichmässiger wurde; im Ventr. dext. erreichte der Druck zu dieser Zeit auch eine $1^1/_2$ mal grössere Höhe, und seine Curve erhielt dasselbe Aussehen wie die A. femor.; der Druck im Atrium sin. fiel, seine Elevationen wurden kleiner. 3 Min. nach der 2. Injection (der 2. Abschnitt der Curve) zeigt die Curve der A. femor., die denselben Charakter wie nach der 1. behalten hat, ein bedeutendes Fallen des Drucks im arteriellen Kreislauf an; ihre Elevationen sind etwas kleiner geworden; der Druck im Ventr. dext. ist fast 2 mal höher als der anfängliche; im Atrium sin. ist er noch etwas gesunken. Vor der 3. Injection (5 Min. nach der 2.) erholt sich der Druck in A. femor. bedeutend, ohne jedoch den anfänglichen zu erreichen; im Ventr. dext. höher, im Atrium sin. niedriger als der anfängliche, aber der Charakter aller 3 Curven ist der anfängliche (wie vor den Injectionen). Nach der 3. Injection fängt der Druck, den früheren Charakter behaltend, überall an stark zu fallen, am stärksten in der A. femor. (weniger stark im Atrium sin.).

Literatur.

1) Welch, Zur Pathologie des Lungenödems. Virchow's Arch. 1878. Bd. LXXII.
2a) Grossmann, Das Muscarin-Lungenödem. Zeitschr. f. klin. Med. 1887. Bd. XII. H. 5 u. 6.
2b) Derselbe, Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von der Lungenschwellung und Lungenstarrheit und deren Beziehung zum acuten allgemeinen Lungenödem. Centralbl. f. klin. Med. 1888. IX. 18.
2c) Derselbe, Experimentelle Untersuchungen zur Lehre vom acuten allgemeinen Lungenödem. Zeitschr. f. klin. Med. 1889.



2d) Grossmann, Ueber die Stauungshyperämie in den Lungen. Klinische u. exp. Studien aus d. Laborat. von Prof. v. Basch. 1896. Bd. III.
3) Vide Grossmann, l. c. 1888.
4) 5) 6) Vide Grossmann, l. c. 1887.
7a) Sahli, Zur Pathologie und Therapie des Lungenödems. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1885. Bd. XIX.
7b) Derselbe, Zur Pathologie des Lungenödems. Zeitschr. f. klin. Med. 1888. Bd. XIII.
8) Löwit, Ueber die Entstehung des Lungenödems. Beitr. z. pathol. Anat. u. allgem. Pathol. 1893. Bd. XIV. H. 3.
9) Winkler, Neue Beiträge zur Kenntniss des Amylnitrits. Zeitschr. f. klin. Med. 1898. Bd. XXXV.
10) v. Zeissl, Ueber Lungenödem in Folge von Jodintoxication. Klinische u. experim. Studien aus d. Laborat. von Prof. v. Basch. 1896. Bd. III.
11) Alexandrow, Ueber die Entstehung des Stauungsödems der Lungen. Dissert. Moskau 1892.
12) Huchard, L'oedème aigu du poumon. Acad. de méd. Séance du 27 avril et 11 juin 1897. La semaine méd.
13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) u. 20) Vide Chemery.
21) Vide Teissier.
22) Teissier, De l'oedème aigu du poumon. La semaine méd. (Rapport au XIII. congrès international à Paris 1900.)
23) Fouineau, De l'oedème du poumon. Thèse. Paris 1898.
24) Teissier et Guinard, Nouvelles recherches expériment. sur la pathogén. de l'oedème aigu du poumon. Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1901.
25) Josué et Bloch, Action hypertensive de la couche corticale des capsules surrénales. La semaine méd. 1907. No. 25.
26) Bouchard et Claude, Recherches expérimentales sur l'adrénaline. Compt. rend. de séances de l'Acad. D. S. 1902.
27) 28) 29) Vide Chemery.
30) Jores, Ueber experimentelles neurotisches Lungenödem. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. LXXXVII.
31) Chemey, Contribut. à l'étude de l'oedème aigu du poumon et de sa pathogénie en particulier. Thèse. Paris 1908.
32) Ambard et Beaujard, Hypertension artérielle et rétention chlorurée. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1904.
33) 34) 35) 36) 37) 38) Vide Chemery.
39) Carrion et Hallion, Contribution expérimentale à la pathogénie des oedèmes. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1899.
40) 41) 42) 43) 44) Vide Chemery.
45) Miller and Matthews, The mechanical factors in experiment. acut pulmon. oedeme. Arch. of internat. med. 1909.
46) Martin Fischer, Das Oedem. Eine experimentelle und theoretische Untersuchung der Physiologie und Pathologie der Wasserbindung im Organismus. (Uebersetzung aus dem Englischen.) Dresden 1910. Verlag von Theod. Steinkopf.
47) N. Bokarius, Zur Entstehung des Lungenödems. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen. 1911. Bd. XLI.
48) Bouveret, Oedème pulmonaire Brightique suraigu avec expectorat. albumineuse. Revue de méd. 1890. T. X.
49) Petzen u. Bergmark, Ueber das Vorkommen von acutem Lungenödem zusammen mit paroxysmaler Blutdrucksteigerung. Berliner klin. Wochenschr. 1909. No. 52.
50) Nečas, Prïpad opětujiciho se prudkéko oedema plic. Casopis zékarïn Ceskvas. 1909.



51) Kornfeld, Ueber kritisches Lungenödem bei croupöser Pneumonie. Centralbl. f. klin. Med. 1912. XII.
52) Müller, Ueber paroxysmales angioneurotisches Lungenödem. Corresp.-Bl. f. Schweizer Aerzte. Jahrg. XXI. No. 14. (Cit. nach Kornfeld.)
53) Sticker, Lungenblutungen und Lungenödem usw. Specielle Pathol. u. Therapie von Nothnagel. 1900. Bd. XIV.
54) Vide Chemery.
55) O. Rosenbach, Ueber artificielle Herzklappenfehler. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1878. Bd. IX. H. 13.
56) Cit. nach Eppinger, Oedem, Infarct und Embolie der Lungen. Ergebnisse der speciell. Pathol., Morphol. u. Physiol. d. Menschen u. d. Thiere von Lubarsch u. Ostertag. 1896.

XXIV.

Aus der propädeutischen Klinik der deutschen Universität in Prag
(Prof. Dr. H. E. Hering).

Ueber rhythmische Kammerbradysystolie bei Vorhofflimmern.

Von

Priv.-Doc. Dr. **J. Rihl.**

(Hierzu Tafeln XI—XIII und 3 Curven im Text.)

Einleitung.

Auf dem im April 1910 tagenden 27. Congress für innere Medicin hat H. E. Hering[1]) in einer im Anschluss an den Vortrag von A. Hoffmann: „Ueber anatrische Herzthätigkeit" gemachten Discussionsbemerkung über klinische Beobachtungen berichtet, aus denen hervorgeht, dass es Fälle giebt, in denen sich die Vorhöfe im gleichen Zustande wie beim Irregularis perpetuus befinden, während die Kammern automatisch schlagen, und hat diesbezügliche Curven demonstrirt.

In demselben Monat erschien im Quarterly Journal of Medicine eine Mittheilung von Thomas Lewis und Garwin Mack: „Complete heart block and auricular fibrillation"[2]), in der die beiden Autoren über einen Fall berichten, in welchem sie gleichfalls die Combination von Vorhofflimmern und Kammerautomatie nachwiesen.

Seitdem durch diese beiden Publicationen, die unabhängig voneinander nahezu gleichzeitig erfolgten, das Vorkommen der erwähnten Combination von Vorhofflimmern und Kammerautomatie im Bereich der klinischen Beobachtung festgestellt worden war, haben dies Gerhardt, Falconer und Dean, Kahn und Münzer, A. Cohn und Th. Lewis, Taussig in weiteren Fällen beschrieben[3]).

1) H. E. Hering, Discussionsbemerkung vom 21. April 1910 zu A. Hoffmann: „Ueber anatrische Herzthätigkeit". Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. 1910. S. 626. Hering machte in dieser Discussionsbemerkung — Bezug nehmend auf einen von Herxheimer und Kohl im Arch. f. klin. Med., Bd. 98, veröffentlichten Fall mit Dissociation — auch darauf aufmerksam, dass Kammerautomatie bei Vorhofflimmern bei Betrachtung des Venenpulses und Röntgenbildes den Anschein des Vorhandenseins einer atrioventriculären Bradycardie erwecken könne.

2) Thomas Lewis und Garwin Mack, Complete heart block and auricular fibrillation. Quarterly Journ. of Med. April 1910. Vol. 3. No. 11. p. 273.

3) Gerhardt, Ueber die Beziehung zwischen Arrhythmia perpetua und Dissociation. Centralbl. f. Herzkrankh. 1910. No. 10. S. 339. — Kahn und Münzer,



In diesem Wintersemester gelangte auf der propädeutischen Klinik neuerdings ein Fall zur Aufnahme, bei dem während des Bestehens eines Vorhofflimmerns eine regelmässige Kammerbradysystolie zu beobachten war.

Das eingehende Studium dieses Falles ergab gewisse Besonderheiten, die seine Veröffentlichung als wünschenswerth erscheinen lassen. Bei dieser Gelegenheit soll auch eine ausführliche Mittheilung desjenigen Falles erfolgen, welcher, bereits im Jahre 1905 auf der propädeutischen Klinik beobachtet, Prof. Hering zu seiner eingangs erwähnten Discussionsbemerkung auf dem 27. Congress für innere Medicin am 21. April 1910 veranlasste.

Fall I.

Auszug aus der Krankengeschichte.

Aus der Anamnese: C. G., 69jähriger Bahnbediensteter; leidet seit Juli 1904 an Athemnoth und Schwellungen der unteren Extremitäten, steht seit October 1904 in Krankenhausbehandlung. Er ist angeblich vorher nie krank gewesen.

Aus dem Untersuchungsbefund am Tage der Aufnahme zur Klinik (10. Mai 1905). Herzbefund: Percussion: Herzdämpfung verbreitert, nach oben bis zur 2. Rippe, nach links über die Mamillarlinie hinausreichend, nach rechts wegen Verbreiterung der Leberdämpfung nicht gut abgrenzbar. Auscultation: Ueber der Herzspitze ein erstes Geräusch, ein zweiter dumpfer Ton; über der Pulmonalis ein schwaches erstes Geräusch, ein deutlich gespaltener zweiter Ton; über der Aorta ein erstes Geräusch, ein zweiter unreiner Ton. Herzspitzenstoss nicht sicht- und tastbar.

Gefässbefund: Radialpuls gut gefüllt, stark gespannt (168 mm Hg Riva-Rocci-Recklinghausen); zeitweise regelmässig etwa 40 Pulse in der Minute, zeitweise unregelmässig, dabei frequenter. Temporalis und Radialis stark geschlängelt, sclerosirt. Halsvenen deutlich pulsirend.

Lungenbefund: Ueber den Lungen allenthalben lauter Percussionsschall und reichliche bronchitische Geräusche.

Unterleibsbefund: Leber sehr vergrössert, hart, stumpfrandig. Milzdämpfung vergrössert; die Milz selbst nicht tastbar. In den abhängigen Partien des Unterleibes freie Flüssigkeit. An den unteren Extremitäten Oedeme.

Harnbefund: Im Harn Eiweiss; im Sediment hyaline und granulirte Cylinder, Leukocyten, zahlreiche Plattenepithelien.

Aus dem Verlaufe: Pat. verblieb etwa 3 Wochen unter klinischer Beobachtung, während der unter Theobrominmedication eine Abnahme der Oedeme eintrat.

Ueber einen Fall von Kammerautomatie bei Vorflimmern. Centralbl. f. Herzkrankh. 1912. No. 11. S. 361. — Falconer and Dean, Observations on a case of heart block associated with intermittent attacks of auricular fibrillation. Heart. 1912. Vol. 3. p. 247. — Dieselben, Observations on a case of auricular fibrillation with slow ventricular action. Heart. 1912. Vol. 4. p. 87. — Cohn and Lewis, Auricular fibrillation and complete heart block including the post mortem examination. Heart. 1912. Vol. 4. p. 15. (Weiterer Bericht über den 1910 mit G. Mack publicirten Fall.) — In jüngster Zeit hat auch Taussig in einer mir bisher im Original nicht zugänglichen Mittheilung (Complete and permanent heart block, following the use of digitalis in auricular fibrillation. Arch. of intern. med. 1912. Vol. 10. p. 335.) einschlägige Fälle beschrieben.



Analyse der Arterien- und Venenpulscurven.

Wie schon in dem vorstehenden Auszuge der Krankengeschichte angeführt wurde, war der Puls zeitweise ganz regelmässig, wobei die Pulsfrequenz etwa 37 betrug. Fig. 1, welche am Tage der Aufnahme zur Klinik von dem Patienten gewonnen wurde, zeigt eine gleichzeitige Aufnahme des Cubitalarterien- und Jugularvenenpulses während einer Periode ganz regelmässiger Pulsfolge.

Die Ausmessung der Curve des Cubitalpulses ergiebt, dass die Dauer der untereinander genau gleich langen Pulsperioden etwa 8 Fünftelsecunden beträgt.

An der Venenpulscurve entspricht jedem Cubitalpuls eine mächtige Welle, die etwa 0,12 Sec. dem Beginn des Cubitalpulses vorangeht. Sie setzt sich deutlich aus zwei Erhebungen zusammen, deren erste bedeutend grösser ist. Der Beginn der zweiten Erhebung geht ein geringes Zeittheilchen der dicroten Welle des Cubitalpulses voran. Nach den eben festgestellten zeitlichen Beziehungen der beiden Erhebungen zum Cubitalpuls stellen sie sich uns als v_k- und v_{s+d}-Welle dar, welche den Ausdruck der Kammerthätigkeit im Venenpuls bilden.

Es erhebt sich nun die Frage, was sich auf Grund des Venenpulses über das Verhalten der Vorhofthätigkeit aussagen lässt. Die Configuration des Venenpulses giebt nicht den geringsten Anhaltspunkt zu der Annahme, dass sich an derselben eine Vorhofwelle betheiligt. Auffällig ist, dass die Venenpulscurve da, wo sie während der Kammerpause annähernd horizontal verläuft, eine Anzahl kleiner Wellen zeigt. Berechnet man die Frequenz dieser Wellen, so gelangt man zu einer Zahl von jener Grössenanordnung (ca. 400), wie sie beim Irregularis perpetuus für die Frequenz der auf das Vorhofflimmern zu beziehenden Wellen festgestellt worden ist[1]).

Die Analyse des Venenpulses veranlasst demnach, an ein Flimmern der Vorhöfe zu denken.

Fig. 2 zeigt eine gleichzeitige Aufnahme des Venen- und Arterienpulses, während der Puls unregelmässig war.

Man erkennt, dass die Pulsunregelmässigkeit durch das Auftreten von vorzeitigen Kammercontractionen bedingt ist. Die diesen vorzeitigen Kammercontractionen angehörigen Kammerperioden sind, wie der Venenpuls anzeigt, nur wenig kürzer wie die normalen Kammerperioden, die den vorzeitigen Kammerperioden entsprechenden Pulsperioden deutlich kürzer als die übrigen. Die beiden letzten normalen Kammerperioden in Fig. 2 sind ein wenig länger als die erste normale Kammerperiode.

Manchmal folgte jeder Kammerperiode, die die Länge der Kammerperioden bei regelmässiger Schlagfolge hat, ein vorzeitiger Schlag, sodass es zu einer mehr oder minder lang anhaltenden continuirlichen Bigeminie kam (Fig. 3).

1) J. Rihl, Hochgradige Vorhoftachysystolien mit Ueberleitungsstörungen und electiver Vaguswirkung. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1911. Bd. 9. S. 19.



Die Länge der Kammerperiode bei regelmässiger Schlagfolge variirte an den zu verschiedenen Zeiten aufgenommenen Curven etwas. An einzelnen Curven betrug die Dauer einer Kammerperiode nur wenig mehr als 7 Fünftelsecunden, in anderen fast 9 Fünftelsecunden. Bemerkenswerth ist, dass die Länge der einer vorzeitigen Kammercontraction entsprechenden Periode meist in demselben Sinne variirte, sodass eine einer vorzeitigen Kammercontraction entsprechende Periode meist ungefähr so lang war, als es der Periodenlänge der vorangehenden in regelmässigen Intervallen erfolgenden Kammerschläge entsprach.

Aus dem Fehlen einer compensatorischen Pause nach den vorzeitigen Kammerschlägen erklärt sich auch, dass zur Zeit der Unregelmässigkeiten immer höhere Kammerfrequenzen festgestellt wurden als zur Zeit der regelmässigen Schlagfolge.

Die Kammer zeigt demnach eine regelmässige Bradysystolie in der Höhe von 37—38 Schlägen in der Minute, unterbrochen von Extrasystolen mit nicht verlängerter Extraperiode, die gelegentlich in Form einer continuirlichen Bigeminie auftreten.

Dieses Verhalten der Kammer hat schon im Jahre 1906 H. E. Hering veranlasst, in seiner Mittheilung „Ueber die häufige Combination von Kammervenenpuls mit P. i. p." über den vorliegenden Fall folgende Bemerkung zu machen:

„In dem zweiten Falle, in welchem eine Bradycardie von 37—38 Herzschlägen bestand und die Extraperiode ebensolang oder sogar kürzer war als die Normalperiode, könnte es sich in Anbetracht der niedrigen Schlagzahl vielleicht um Kammerautomatie und ventriculäre Bigeminie gehandelt haben, es könnte aber auch auriculäre Bigeminie gewesen sein".

In der Zwischenzeit haben experimentelle und klinische Untersuchungen ergeben, dass der J. p. durch ein Flimmern der Vorhöfe bedingt ist[1]).

Dafür, dass auch in dem vorliegenden Falle der Kammervenenpuls durch ein Flimmern der Vorhöfe bedingt ist, lässt sich anführen, dass, wie schon erwähnt, an seiner Venenpulscurve während der Kammerpause kleine Wellen zu sehen sind, die bezüglich Frequenz und Form vollständig jenen gleichen, die man beim J. p. auf das Flimmern der Vorhöfe bezieht; es scheidet daher die Annahme einer auriculären Bigeminie aus dem Bereich der Discussion.

Nach experimentellen Erfahrungen geht das Flimmern der Vorhöfe meist mit einer vollständigen Unregelmässigkeit der Kammerschlagfolge einher, was dem Verhalten der Kammer beim J. p. entspricht.

Wenn nun in dem vorliegenden Falle das Vorhofflimmern nicht von jener Kammerirregularität gefolgt ist, so muss eine Erklärung dieser Erscheinung das Vorhandensein der automatischen Kammerschlagfolge zu ihrem Ausgangspunkt nehmen.

1) Es fällt nicht in den Rahmen dieser Mittheilung, eine Darstellung der Entwicklung dieser Frage zu geben und ich verweise daher auf die Mittheilungen von H. E. Hering, Ueber den Pulsus irregularis perpetuus. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. 94. Bd. S. 185 und J. Rihl, Ueber das Flimmern der Vorhöfe beim Irregularis perpetuus. Prager med. Wochenschr. 1911. 36 Jahrg. No. 9.



Erwägen wir die verschiedenen Bedingungen, unter denen es nach Hering[1]) zu heterotoper Automatie kommen kann, so kann für den vorliegenden Fall nur eine dauernde Aufhebung der Reizleitung vom Vorhof zur Kammer in Betracht kommen.

Es zeigt demnach der vorliegende Fall eine Combination von Vorhofflimmern mit vollständiger Aufhebung der Ueberleitung vom Vorhof zur Kammer.

Fall II.

Auszug aus der Krankengeschichte.

Aus der Anamnese: A. K., 38jähriger Feldarbeiter, leidet seit 10 Wochen an Athemnoth, Magenbeschwerden, Auftreibung des Abdomens. Er steht — von einer kurzen Unterbrechung abgesehen — seit 6 Wochen in Krankenhausbehandlung. Als 12jähriger Knabe hatte er einen Scharlach; mit 22 Jahren machte er einen schweren Gelenkrheumatismus durch, nach welchem bei ihm ein Herzfehler zurückgeblieben sein soll. Im December 1911 erkrankte er abermals an einer mit Fieber einhergehenden Schwellung der Gelenke.

Aus dem Untersuchungsbefund am Aufnahmetag zur Klinik (29. Oct. 1912). Herzbefund: Herzspitzenstoss im 5. Intercostalraum in der Mamillarlinie, bei linker Seitenlage im 6. Intercostalraum in der hinteren Axillarlinie.

Herzdämpfung nach oben bis zur zweiten Rippe, nach rechts bis über die Mamillarlinie hinaus verbreitert.

Auscultation: Allenthalben ein erstes Geräusch und ein zweiter Ton; das Geräusch besonders deutlich über dem Sternum in der Höhe des Ansatzes der dritten Rippe; der zweite Ton über der Pulmonalis klappend, über der Aorta dumpf. (Im Verlaufe der weiteren Beobachtung wurde — jedoch nicht immer — über der Herzspitze und dem Sternum ein diastolisches Geräusch gehört.)

Herzschlagzahl 90, unregelmässig.

Gefässbefund: Radialpuls gefüllt, nicht sehr gespannt (103 mm Hg, Riva-Rocci-Recklinghausen); 90 Schläge in der Minute, unregelmässig.

Leber vergrössert, 4 Finger unter den Rippenbogen reichend.

Sonst kein abnormer Befund.

Aus dem Verlauf: Pat., der schon unmittelbar vorher unter Digitaliseinfluss stand, erhält am 30. und 31. 10. noch je 3 ccm Digalen; vom 1. bis 5. 11. täglich 3mal 0,2 g Coff. natr. salicyl.; am 6. und 7. je 5 g Diuretin. Am 11. 11. wird zum Zwecke der Functionsprüfung der Vagi eine grössere Dosis Atropin verabreicht. Vom 20. bis 29. 11. erhält Pat. Digitalisat. Golaz und zwar vom 20. bis 26. 11. je 2 ccm, die späteren Tage je 1 ccm.

Die Herschlagfrequenz, die bei den täglichen Morgen- und Nachmittagvisiten festgestellt wurde, schwankte in der ersten Hälfte der Beobachtungszeit meist zwischen 40—50 in der Minute, wobei die Herzaction oft längere Zeit hindurch ganz regelmässig war. Gelegentlich wurden auch niedere Frequenzen (38) und höhere (60), am Aufnahmetage 90, beobachtet. Bei den höheren Frequenzen war die Herzaction stets unregelmässig.

An den beiden dem Atropinversuch folgenden Tagen wurden unregelmässige Kammerfrequenzen bis gegen 80 beobachtet.

Während der zweiten Hälfte des klinischen Aufenthaltes wurden die ganz niederen Kammerfrequenzen seltener beobachtet.

---

1) H. E. Hering, Die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den specifischen Muskelsystemen des Herzens. Verhandlungen der Pathol. Gesellsch. 1910.



Analyse der Arterien- und Venenpulscurven.

Fig. 4, welche am 4. 11. aufgenommen wurde, zeigt eine ganz regelmässige Cubitalpulsreihe mit einer Frequenz von etwa 46 Pulsen in der Minute.

Diese regelmässige Pulsfolge mit der genannten Frequenz war an allen an diesem Tage aufgenommenen Curven zu sehen.

In Fig. 5, ebenfalls am 4. 11. aufgenommen, ist gleichzeitig mit dem Cubitalpuls der Jugularvenenpuls registrirt. Ich brauche im Hinblick darauf, dass in Fig. 5 die Venenpulscurve ganz ähnliche Erscheinungen zeigt wie in Fig. 1, in keine detaillirte Analyse dieser Curve hier einzugehen und kann mich mit der Feststellung begnügen, dass aus dem Fehlen der Vorhofwelle und dem Vorhandensein zahlreicher kleiner Erhebungen während der Kammerpause, die den im Venenpulse bei J. p. beobachteten, auf das Vorhofflimmern bezogenen kleinen Erhebungen entsprechen, auf ein Flimmern der Vorhöfe geschlossen werden darf.

Fig. 6 wurde am 9. 11. aufgenommen. An diesem Tage bestand zwar auch grösstentheils eine ganz regelmässige langsame Pulsfolge; doch wurde dieselbe gelegentlich durch Unregelmässigkeiten unterbrochen, wie dies in Fig. 11 zu sehen ist.

Man sieht, dass die Pulsunregelmässigkeit in dem Auftreten vorzeitiger Pulse besteht. Im Allgemeinen ist die Vorzeitigkeit dieser Pulse nicht sehr erheblich, es handelt sich vielmehr meistens um sehr geringgradige Vorzeitigkeiten.

Sehr häufig treten die vorzeitigen Pulse gruppenweise auf, besonders oft sieht man, dass nach einer oder mehreren stärker verkürzten Pulsperioden, ehe es zu Pulsperioden von der bei der regelmässigen Schlagfolge bestehenden Dauer kommt, noch eine nur wenig verkürzte Pulsperiode auftritt. Die Minutenfrequenz der regelmässigen Pulsfolge beträgt etwa 45.

Wir hatten häufig die Beobachtung gemacht, dass bei bestehender regelmässiger Pulsfolge durch Muskelaction Unregelmässigkeiten ausgelöst werden konnten.

Fig. 7 zeigt — aufgenommen an der rechten Cubitalarterie — das vorübergehende Auftreten von Pulsunregelmässigkeiten, nachdem der Patient mit der linken Hand einen kurzdauernden Druck auf ein Dynamometer ausgeübt hatte.

Leider ist die Curve im Moment des Beginnes der Pulsunregelmässigkeiten entstellt, da der Patient mit den Muskeln der linken Hand auch Muskeln des rechten Armes, dessen Brachialpuls registrirt wurde, mit innervirte.

Bei Druck auf das Dynamometer beschleunigt sich die Frequenz des Pulses, die vorher etwa 45 betrug. Das Maximum der Beschleunigung, das einer Minutenfrequenz von etwa 86 entspricht, tritt erst etwa 15 Secunden nach Beginn des Druckes auf.

Der Puls wird dabei unregelmässig. Im weiteren Verlaufe wird die Zahl der vorzeitigen Pulse immer geringer, bis es schliesslich wieder zu

einer ganz regelmässigen Pulsfolge von nahezu derselben Frequenz wie vor dem Druck kommt.

Ferner wurde die Beobachtung gemacht, dass häufig Pulsunregelmässigkeiten auftraten, wenn man den Patienten nach einem Athemstillstand forcirt athmen liess.

Ein Beispiel dafür ist in Fig. 8 zu sehen. Solange der Patient ruhig athmet, sowie auch während des Athemstillstandes ist der Puls ganz regelmässig. Nach dem zweiten forcirten Athemzuge tritt die erste Unregelmässigkeit auf. Die Pulsunregelmässigkeiten zeigen keine Beziehungen zur Athemphase. Die Periodenlänge der einzelnen Pulse variirt ziemlich regellos, so dass ein Verhalten vorliegt, das einem P. i. p. entspricht. Die Durchschnittsfrequenz während der Zeit der unregelmässigen Pulsfolge ist wesentlich höher (ca. 60 pro Minute) als die während der vorhergehenden regelmässigen Pulsfolge beobachtete.

Zur weiteren Analyse der Herzunregelmässigkeit des vorliegenden Falles wurde die Functionsprüfung des Vagus mit Hülfe des Vagusdruckversuches und des Atropinversuches vorgenommen.

Druck auf den rechten wie auf den linken Vagus hatte stets nur eine ganz geringfügige Verlangsamung zur Folge; nicht selten traten im Anschluss an einen Vagusdruckversuch, der zur Zeit regelmässiger Pulsfolge vorgenommen wurde, Unregelmässigkeiten auf.

Der Atropinversuch wurde am 11. 11. vorgenommen. Patient zeigte an diesem Tage grösstentheils eiue langsame, regelmässige Pulsfolge, nur gelegentlich von einigen, oft gruppenweise auftretenden, meist wenig vorzeitigen Pulsen unterbrochen.

Um 4 Uhr 35 Min. wurde eine grössere Gabe Atropin verabreicht. Fig. 9 zeigt den Cubitalpuls unmittelbar vor der Atropininjection. Die Pulscurve zeigt nur an zwei Stellen je einen vorzeitigen Puls, ist sonst regelmässig, die Pulsfrequenz beträgt etwa 45 in der Minute.

Nach der Atropininjection wurden in kurzen Intervallen der Cubitalpuls, gelegentlich auch der Venenpuls, graphisch aufgenommen. Um die Zahl der zu reproducirenden Curven nach Möglichkeit einzuschränken, sollen hier nur einige wenige besonders charakteristische Curven wiedergegeben werden.

Schon um 4 Uhr 40 Min. war eine deutliche Beschleunigung der Pulsfolge vorhanden, dabei war der Puls vollständig unregelmässig wie bei P. i. p. Die Durchschnittsfrequenz beträgt etwa 75 in der Minute (Fig. 10).

Fig. 11, um 4 Uhr 45 Min. aufgenommen, zeigt das Verhalten des Venenpulses. Es sind nur die der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen in der Venenpulscurve zu sehen.

Arterien- und Venenpuls entsprechen vollständig einem Irregularis perpetuus.

Fig. 12, um 5 Uhr 25 Min. aufgenommen, zeigt das Verhalten des Pulses auf dem Höhepunkt der Atropinwirkung. Die Minutenfrequenz beträgt 120.



Analyse des Electrocardiogrammes.

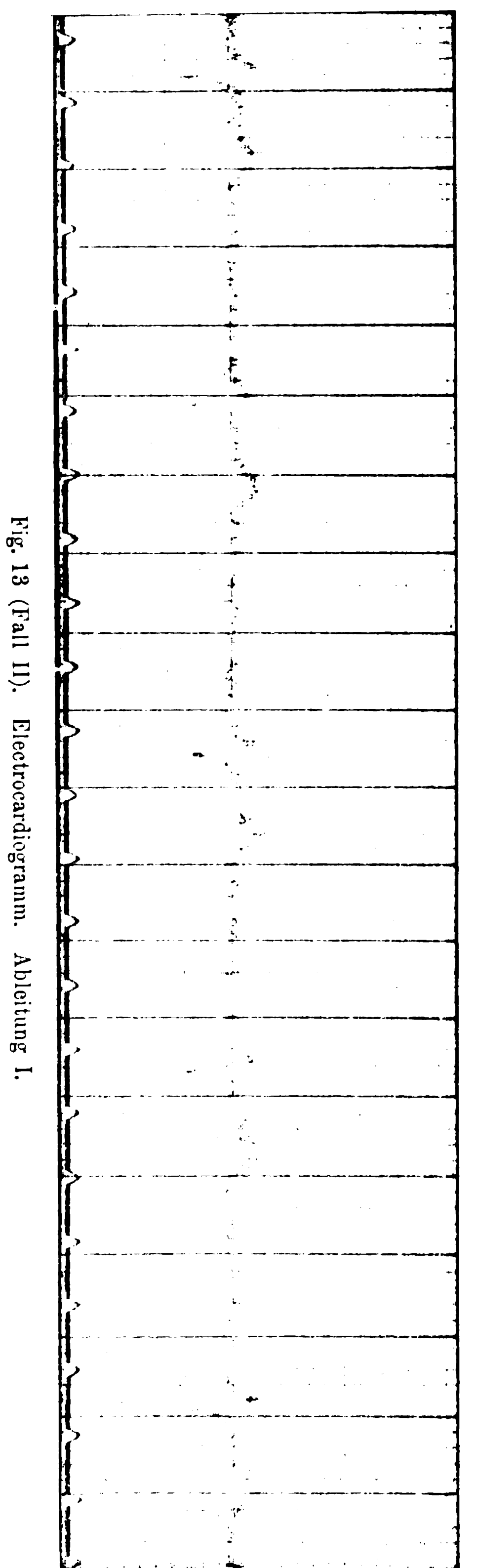


Fig. 13 (Fall II). Electrocardiogramm. Ableitung I.

Da die Klinik noch über kein eigenes Saitengalvanometer verfügt, hatte Herr Prof. Hofmann die Freundlichkeit, zu gestatten, dass Herr Prof. Kahn im physiologischen Institut am 9. 11. Electrocardiogramme bei dem Patienten aufzunehmen, wofür noch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

Die Kammerthätigkeit war zur Zeit der Aufnahme des Electrocardiogrammes ganz regelmässig.

Fig. 13 zeigt das Electrocardiogramm bei Ableitung I. Man sieht ein niedriges R, eine tiefe S-Zacke und ein das R etwas an Grösse übertreffendes T. Von einem P ist nichts zu sehen. Während der Kammerpause sind, abgesehen von den die ganze Curve durchsetzenden sehr frequenten Zacken, kleine Unebenheiten an der Horizontalen zu sehen.

Fig. 14 zeigt das Electrocardiogramm bei Ableitung II. Ausser R und T (letzteres ist hier kleiner als ersteres) sieht man während der Kammerpause jene schon bei Ableitung I angedeuteten flachen Wellen sehr deutlich ausgeprägt. Ihre Minutenfrequenz beträgt etwa 450. Sie entsprechen vollständig jenen im Electrocardiogramm des Pulsus irregularis zu beobachtenden Erhebungen, deren Zusammenhang mit dem Flimmern der Vorhöfe nunmehr festgestellt ist.

Es sei an dieser Stelle bemerkt, dass aus an demselben Tage aufgenommenen Venenpulscurven für jene kleinen, während der Kammerpause zu beobachtenden, bei der Besprechung von Fig. 5 gewürdigten, auf das Vorhofflimmern bezogenen Oscillationen eine Minutenfrequenz von gleichfalls etwa 450 berechnet wurde.

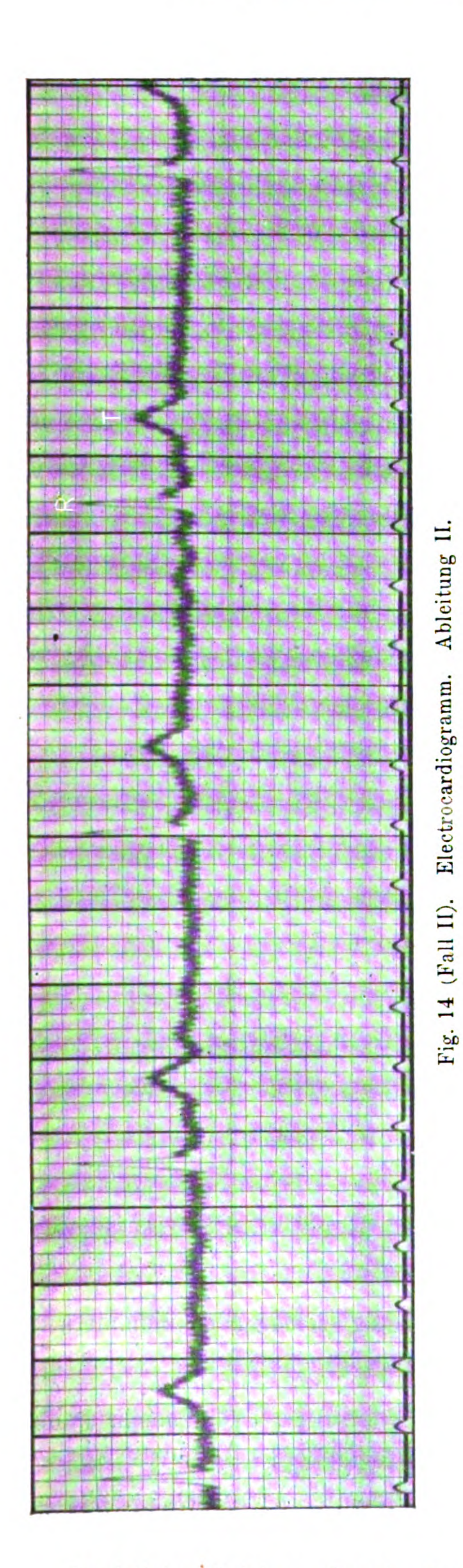


Fig. 14 (Fall II). Electrocardiogramm. Ableitung II.

Fig. 15 (Fall II). Ableitung III.



Fig. 15 zeigt das Electrocardiogramm bei Ableitung III. Der R-Zacke geht eine kleine Zacke Q voran. R ist wie bei Ableitung II bedeutend grösser als T. Auch bei dieser Ableitung sind die auf das Vorhofflimmern zu beziehenden Erhebungen deutlich ausgeprägt.

Es bestätigt also die Analyse des Electrocardiogramms den schon aus der Analyse der Venenpulscurven gezogenen Schluss, dass sich die Vorhöfe im Zustande des Flimmerns befinden.

Bemerkungen zur Pathogenese der Herzunregelmässigkeit des Falles II.

Was das Verhalten des Vorhofes in dem vorliegenden Falle anbelangt, so müssen wir auf Grund der Analyse der äusserst zahlreichen, zu den verschiedensten Zeiten des klinischen Aufenthaltes aufgenommenen Venenpulscurven annehmen, dass der Vorhof andauernd — sowohl während der Perioden regelmässiger wie während der unregelmässigen Pulsfolge — flimmerte.

Bei den Erörterungen über das Verhalten der Kammerthätigkeit dürfte es am zweckmässigsten sein, von den Ergebnissen des Atropinversuches auszugehen.

Unter dem Einfluss des Atropins stellte sich eine beschleunigte, unregelmässige Pulsfolge ein, deren Charakter vollständig einem P. i. p. entsprach.

Da das Atropin bekanntermaassen den Vaguseinfluss herabsetzt bzw. beseitigt, so weist die eben angeführte Thatsache darauf hin, dass Vaguserregung mit im Spiele ist, wenn in unserem Falle das Vorhofflimmern nicht mit der für den P. i. p. charakteristischen Kammerunregelmässigkeit einhergeht.

Wir wollen nun zu erörtern versuchen, inwiefern sich von diesem Gesichtspunkte aus das in unserem Falle bestehende Verhalten der Kammern beim Vorhofflimmern verstehen liesse.

Es liegt nahe anzunehmen, dass die regelmässige Schlagfolge der Kammern auf eine heterotope Reizbildung zu beziehen sei.

Wenn die Kammer regelmässig schlug, so bestand immer stets eine Bradysystolie. Die Frequenz derselben schwankte innerhalb verhältnissmässig enger Grenzen; nach den aufgenommenen Curven betrug das Maximum 48, das Minimum 44.

Durch das Vorhandensein einer Kammerbradysystolie unterscheiden sich diese Fälle von jenen Fällen von regelmässiger Herzthätigkeit bei Vorhofflimmern, die ich vor kurzem unter dem Titel „Ueber anfallsweise auftretende regelmässige Kammertachysystolie in Fällen von Irregularis perpetuus“ veröffentlicht habe.

Die niedere Frequenz der regelmässig schlagenden Kammern in unserem Falle weist darauf hin, die Bedingungen für das Auftreten der heterotopen Automatie wesentlich in dem Umstande zu suchen, dass eine Störung der Reizleitung nach jener Stelle vorliegt, die nunmehr infolge dieser Störung den Ausgangspunkt für die heterotope Automatie abgiebt, nicht aber in einer gesteigerten Reizbildungsfähigkeit dieser Stelle.

Diese Ueberlegung würde zu der Annahme einer Dissociation der Vorhof- und Kammerthätigkeit führen. Es ist nun aus dem Thier-



experiment bekannt, dass unter besonderen Umständen die Herzvagi bei entsprechender starker Erregung auch Dissociation hervorrufen[1]).

Für die Beurtheilung des vorliegenden Falles ist es wichtig, dass nach den im Institute ausgeführten Untersuchungen v. Tabora's dem Digitalis eine wichtige Rolle beim Zustandekommen einer Dissociation in Folge Vaguswirkung zukommt; denn das Auftreten der regelmässigen Pulsfolge bei unserem Patienten wurde am häufigsten — wenn auch nicht ausschliesslich — beobachtet, als er unter Digitaliseinfluss stand.

Ferner wurde im Institut die experimentelle Erfahrung gemacht, dass eine mechanische Schädigung der Bündelgegend, die für sich allein keine Dissociation bewirkte, das Auftreten einer Dissociation in Folge Vaguserregung begünstigte. Erst in jüngster Zeit wurde wiederum in Hundeexperimenten, in denen ein Bündelabklemmungsversuch zwar zu Ueberleitungsstörungen in Form von Kammersystolenausfall, aber nicht zu völliger Dissociation geführt hatte, beobachtet, dass Reizung des linken Vagus, welche vor diesem Eingriff bei geringer frequenzhemmender Wirkung auf den Vorhof lediglich Kammersystolenausfall bedingte, nach dem Eingriff Dissociation machte.

Bei unserem Patienten hat man einen gewissen Anhaltspunkt, eine unmittelbare Schädigung des Bündels zu vermuthen.

Unser Fall zeigt ausserhalb der Perioden regelmässiger Pulsfolge, einen P. i. p. mit sehr langsamer Frequenz. Es liegen nun pathologisch-anatomische Untersuchungen[2]) vor, nach denen in letzteren Fällen histologisch nachweisbare Veränderungen des Bündels gefunden wurden und man könnte daher auch in dem vorliegenden Falle solche vermuthen.

Die vorstehenden Erörterungen machen es also wahrscheinlich, dass in dem vorliegenden Falle Umstände vorhanden sind, von denen auf Grund experimenteller Erfahrungen bekannt ist, dass sie das Auftreten einer Dissociation in Folge Vaguserregung begünstigen.

Versuchen wir nun die bei unserem Patienten während des Bestandes der regelmässigen Kammerbradysystolie hie und da zu beobachtenden Unregelmässigkeiten der Kammer vom Gesichtspunkte der Annahme einer Automatie der Kammer zu betrachten, so wäre es möglich, dass die vereinzelt oder gruppenweise auftretenden Schläge, wie sie z. B. in Fig. 6 abgebildet sind, Extrasystolen darstellen, die ihren Ursprung in der Kammer nehmen.

Im Einklange mit der Annahme steht die Thatsache, dass die einem oder bei einer Gruppe von vorzeitigen Pulsen dem letzten folgende Pulsperiode ungefähr die Länge einer Pulsperiode zur Zeit der regelmässigen Pulsfolge hat.

1) H. E. Hering, Die Reizleitungsstörungen des Herzens und ihre Erkennung in der Praxis. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg. 1910. 7. Jahrg. No. 24. S. 8 d. Sep.-Abdrucks.

2) Gerhardt, Ueber die Beziehung zwischen Arhythmia perpetua und Dissociation. Centralbl. f. Herzkrankh. 1910. Nr. 10. S. 3361. — Freund, Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Arhythmia perpetua. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 106. S. 31. — Falconer-Dean, Observations on a case of auricular fibrillation with slow ventricular action. Heart. 1912. Vol. IV. p. 87.



Kommt es jedoch, wie z. B. in Fig. 7, nach einer Kraftprobe am Dynamometer oder in Fig. 8 im Anschluss an forcirte tiefe Athmung zu einer länger dauernden Unregelmässigkeit, so lässt sich, trotzdem während einer solchen die meisten Pulsperioden kürzer sind als es der Länge einer Pulsperiode zur Zeit der regelmässigen Pulsfolge entspricht, nicht annehmen, dass es sich lediglich um vorzeitige in der Kammer entstehende Extrareize handelt, da eine solche Annahme die völlige Arhythmie der Extrareize nicht erklären würde.

Man wird vielmehr dadurch, dass diese mehr oder minder lang andauernden Unregelmässigkeiten vollständig den Charakter des P. i. p. tragen, zu dem Schlusse geführt, dass hier vorübergehend die Kammer auf die vom flimmernden Vorhof kommenden Reize hin in Erregung geräth.

Wir haben oben ausgeführt, dass wir das Auftreten einer regelmässigen Kammerbradysystolie bei Vorhofflimmern in unserem Falle wohl als eine durch Vaguserregung bedingte Erscheinung auffassen können.

Es spricht sehr für diese Auffassung, dass wir bei Vorhandensein einer langsamen regelmässigen Pulsfolge eine mehr oder minder lang andauernde unregelmässige Pulsfolge unter solchen Umständen (kräftiger Händedruck, willkürlich verlängerte Athmung) auslösen konnten, unter denen eine Verbesserung der Ueberleitungsbedingungen durch Herabsetzung des Vagus- und Steigerung des Acceleranstonus angenommen werden muss.

Inwieweit im Falle der willkürlich vertieften Athmung ausser der durch die Muskelthätigkeit an und für sich ausgelösten Tonusänderung der extracardialen Herznerven noch eine durch die inspiratorische Erweiterung der Lunge bedingte besondere Herabsetzung des Vagustonus mit in Betracht kommt, muss dahin gestellt bleiben. Die Thatsache, dass die Pulsunregelmässigkeit nicht mit der ersten tiefen Inspiration einsetzt, spricht nicht für eine sehr grosse Bedeutung dieses letzt erwähnten Momentes.

Der Umstand, dass wir zur Erklärung der eben besprochenen länger andauernden Pulsunregelmässigkeiten, durch welche gelegentlich die regelmässige Pulsfolge unterbrochen wird, ein zeitweiliges Uebergehen der Erregung vom Vorhof auf die Kammer angenommen haben, ist Veranlassung, die Frage zu discutiren, ob nicht auch die vereinzelt bezw. in kleinen Gruppen auftretenden vorzeitigen Kammerschläge vom Vorhof her ausgelöst sein könnten.

Auf Grund unserer experimentellen Erfahrungen müssen wir ein derartiges Verhalten als sehr wohl möglich bezeichnen. Erst vor kurzem hat Kure[1]) aus dem Institut eine Curve veröffentlicht, an der eine durch rechtsseitige Vagusreizung bedingte Dissociation der Vorhof- und Kammerthätigkeit zu sehen ist, wobei vereinzelte Vorhofserregungen auf die Kammer übergehen.

Es wäre schliesslich noch die Frage zu erörtern, ob das Auftreten einer regelmässigen Kammerschlagfolge bei Vorhofsflimmern unter dem

1) Ken Kure, Ueber die Pathogenese der heterotopen Reizbildung unter dem Einfluss der extracardialen Herznerven. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 12. Fig. 32.



Einfluss einer Vaguserregung nicht auch in anderer Weise zu Stande kommen kann, als dadurch, dass es in Folge Dissociation zu automatischer Kammerthätigkeit kommt.

Da der Einfluss der extracardialen Herznerven auf die Kammerschlagfolge bei Vorhofsflimmern bisher noch nicht in entsprechender Weise experimentell studirt ist, lassen sich über diesen Punkt nur Vermuthungen aussprechen.

Mit Rücksicht auf die bekannte Thatsache, dass wir bei P. i. p. gelegentlich eine mehr oder minder lange Folge ganz regelmässiger Pulse beobachten, kann man wohl die Vorstellung nicht ausschliessen, dass es unter bestimmten Bedingungen beim Vorhofsflimmern dazu kommt, dass Vorhoferregungen in ganz regelmässigen Intervallen Kammersystolen auslösen.

Insbesondere das Auftreten dieser Erscheinung unter Vaguseinfluss schiene nicht unverständlich. Wir wissen, dass vom Vorhofstheil des Tawara'schen Knotens zahlreich Verbindungsfasern in die Vorhofsmusculatur ausstrahlen, durch die diesem von der flimmernden Vorhofsmusculatur Erregungen zukommen können. Die zeitliche Interferenz dieser Erregungen würde die Unregelmässigkeit der Kammerschlagfolge erklären. Nimmt man nun an, dass in Folge einer durch den Vagus bedingten Ueberleitungsstörung innerhalb der die Vorhofsmusculatur mit dem Vorhofstheil des Tawara'schen Knotens verbindenden Fasern diesem nicht mehr von mehreren Seiten zeitlich verschiedene Vorhofserregungen zukommen, sondern nur immer eine Vorhofserregung auf einer Bahn zufliesst, so würde das Auftreten einer regelmässigen Kammerschlagfolge verständlich.

Leider konnten keine Electrocardiogramme zur Zeit der unregelmässigen Schlagfolge aufgenommen werden; der Vergleich dieser mit dem Electrocardiogramm aus der Zeit der regelmässigen Kammerschlagfolge hätte vielleicht gewisse Aufschlüsse über den Ausgangspunkt der Kammerschläge geben können.

Einschlägige Literatur.

Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, ist seit der Feststellung des Vorkommens von Vorhofsflimmern und Kammerautomatie beim Menschen durch Hering und Lewis-Mack diese Combination in einer ganzen Reihe von Fällen beschrieben worden.

Lewis-Mack und Kahn-Münzer, die über je einen Fall berichten, haben in ihren Fällen sowohl gleichzeitige Arterien- (bezw. Herzstoss-) und Venenpulsverzeichnungen als auch electrocardiographische Aufnahmen vorgenommen und veröffentlicht. Gerhardt belegt das Vorkommen einer rhythmischen langsamen Kammerschlagfolge bei Fehlen der Vorhofscontractionen in seiner mehrere einschlägige Fälle anführenden Mittheilung: „Ueber Beziehungen zwischen Arhythmia perpetua und Dissociation" — obgleich er auch von Electrocardiogrammen spricht — durch eine gleichzeitige Herzstoss- und Venenpulsaufnahme und verweist auf eine Arbeit von Magnus-Alsleben, in der gleichfalls eine solche Aufnahme zu finden ist; ebenso veröffentlichen Falconer-Dean in ihren beiden



Fällen nur gleichzeitige Arterien- (bezw. Herzstoss-) und Venenpulsaufnahmen.

Was die Frequenz der rhythmischen Kammerbradysystolie bei Vorhofsflimmern betrifft, so betrug dieselbe in dem Fall von Lewis-Mack gewöhnlich 30. Gerhardt spricht in dem einen seiner Fälle von einer Kammerfrequenz von ca. 40, in zwei anderen von ca. 50 in der Minute; die von einem vierten Falle mitgetheilte Curve weist eine Kammerfrequenz von 37,5 auf. Falconer-Dean beobachteten in ihrem ersten einschlägigen Falle, der während des Bestandes eines Herzblockes Anfälle von Vorhofflimmern zeigte, zur Zeit des einen Anfalles eine regelmässige Kammerfrequenz von 42—48, zur Zeit eines zweiten Anfalles eine solche von 26. In ihrem zweiten einschlägigen Falle bestand während der Periode ganz regelmässiger Schlagfolge eine Kammerfrequenz von 38. Kahn-Münzer's Fall wies bei der Untersuchung am 8. Mai 1911 eine regelmässige Kammerfrequenz von 40—45, bei der am 9. Mai 1912 eine solche von 36 auf.

Mit der Frage nach dem Ausgangspunkt der Kammercontractionen zur Zeit der regelmässigen Kammerschlagfolge bei Vorhofsflimmern haben sich nur Lewis-Mack beschäftigt; sie schliessen aus der Form des Electrocardiogramms, dass „the ventricle commences its contraction at the point, at which it is connected to the auricle".

In dem Fall von Lewis-Mack, in einem Fall von Gerhardt und in dem ersten Fall von Falconer-Dean wurde beobachtet, dass die regelmässige Kammerbradysystolie durch Extrasystolen unterbrochen wurde. In allen drei Fällen war im Allgemeinen die Länge der Kammerextraperiode gleich der Länge einer Normalperiode. Lewis stellt fest, dass die Galvanometercurven der Extracontractionen „identical in every respect with the rhythmic beats" sind und schliesst daraus, dass sie von einer Stelle ausgehen „near that from which the ventricular rhythm of complete heart springs". Gerhardt erwähnt nur, dass sich in einem Fall die Extrasystolen „im Electocardiogramm als ventriculäre documentirten", ohne auf eine nähere Begründung einzugehen.

Was das Verhalten der Herzthätigkeit vor dem Auftreten der hier besprochenen Combination von Vorhofsflimmern und rhythmischer Kammerbradysystolie betrifft, so findet sich in dem Fall von Lewis-Mack und Kahn-Münzer kein Anhaltspunkt für eine Beurtheilung desselben.

Gerhardt zeigt in seinen Fällen, dass der „P. i. p. wieder regelmässig werden kann, auch ohne dass der Vorhof die Führung wieder übernimmt"; zwei von diesen Fällen (darunter, soweit man wohl aus der Mittheilung Gerhardt's entnehmen kann, der bereits von Magnus-Alsleben angeführte Fall) zeichneten sich dadurch aus, dass der Puls auch schon zur Zeit der Arrhythmie auffallend langsam war. Magnus-Alsleben schreibt: „Die anfangs bestehende Arhythmia perpetua ging (unter Bettruhe und Digitalis) nach und nach durch ein Stadium der Pseudoregelmässigkeit hindurch in vollständig regelmässige Schlagfolge über, die Vorhofspulse blieben dauernd weg". Gerhardt spricht in diesen Fällen von einem allmählichen Uebergang von Arhythmia perpetua in regelmässigen Puls ohne Vorhofsthätigkeit.



In dem einen Fall von **Gerhardt**, bei dem ein P. i. p. von einer Frequenz von etwa 100 bestand, trat die regelmässige Kammerbradysystolie ganz plötzlich auf. Auf welche Weise dies durch die bei der Obduction festgestellten pathologisch anatomischen Veränderungen bedingt wird, muss dahingestellt bleiben; gegen die von **Gerhardt** geäusserte Vorstellung, dass das plötzlich entstandene Pericardialexsudat die schon vorher dilatirten und geschwächten Vorhöfe ganz comprimirt und dadurch ausser Function gesetzt hat, liesse sich wohl Manches einwenden.

Auch in dem zuletzt beschriebenen Falle von **Falconer-Dean** geht dem Stadium völlig rhythmischer Kammerbradysystolie bei Vorhofsflimmern eine unregelmässige Kammerbradysystolie mit Vorhofsflimmern voran.

In dem einen Fall von **Gerhardt** (bereits 1910 in der Mittheilung „Ueber Rückbildung des **Adams-Stokes**'schen Complexes" berücksichtigt) sowie in dem einen Fall von **Falconer-Dean** (I) waren schon vor dem Auftreten des Vorhofsflimmerns Ueberleitungsstörungen nachgewiesen worden.

In diesem Fall von **Gerhardt** „wechselte oft normale Schlagfolge (mit verlängertem A-V Intervall), partieller und totaler Herzblock", ehe „zu der seit lange bestehenden Ueberleitungserschwerung ein Versagen der regelmässigen Vorhofscontractionen hinzugekommen ist. Und es ist interessant, dass das Vorhofsflimmern, das bei vorher normal schlagendem Herzen zu Arhythmia perpetua führt, in diesem Falle von bald totalem, bald partiellem Block zunächst einen regelmässigen Herzschlag zur Folge hatte."

In dem zuerst mitgetheilten Fall von **Falconer-Dean** handelt es sich um einen „completen" Block, der aber sieben Wochen vor dem Tode für einige Tage „incomplet" wurde. Während der Patient unter Beobachtung stand, wurden drei Attacken von Vorhofsflimmern beobachtet.

„During two of these attacks, the heart block was complete and the slow and regular; idioventricular action remained inaltered. On the third occasion the attack of auricular fibrillation was produced by exercise while the heart block was incomplete. The ventricle then showed a slow irregular bigeminal action exactly similar to that of an uncomplicated case of auricular fibrillation under the action of digitalis".

Ein zur Zeit der ersten Attacke ausgeführter Atropinversuch hatte bei deutlicher Wirkung auf die Schleimhaut des Rachens und auf die Pupillen keinen Einfluss auf die Kammerfrequenz.

Von besonderem Interesse sind für uns mit Rücksicht auf unseren zweiten Fall jene Fälle, in denen bei bestehendem Vorhofsflimmern ein Wechsel regelmässiger und unregelmässiger Schlagfolge beobachtet wurde.

Solche Beobachtungen verzeichnet **Gerhardt** in jenem seiner Fälle, bei dem das Vorhofsflimmern zu einer bereits vorhandenen Ueberleitungsstörung hinzutrat. „Nach einem einmonatigen Bestehen einer regulären Bradycardie wurde der Puls wieder rascher und nunmehr unregelmässig nach Art der Arhythmia perpetua. Und seither wechselte die Schlagweise mehrfach zwischen langsamer Arhythmia perpetua (Pulszahlen von 60—80) und langsamer regelmässiger Schlagfolge. Von Vorhofsaction ist in beiden Stadien nichts wahrzunehmen." Ueber die Bedingungen, unter



welchen die erwähnte Aenderung der Schlagweise beobachtet wurde, sagt Gerhardt nichts.

Falconer und Dean beobachteten in ihrem zuletzt publicirten Fall, in dem bei flimmernden Vorhöfen eine Arrhythmie von meist 40—48 Pulsen per Minute bestand, bei der „der grössere Theil der Radialschläge in regelmässigen Intervallen auftrat, aber der Rhythmus niemals vollständig regelmässig war, dass während einer Digitalismedication der Puls für eine Zeitlang vollständig regelmässig wurde, wobei die Pulsfrequenz auf 38 in der Minute herabsank; schon am nächsten Tage war trotz weiterer Fortsetzung der Digitalismedication die frühere leichte Unregelmässigkeit vorhanden".

Gerhardt wie Falconer-Dean fassen den Wechsel von regelmässiger und unregelmässiger Schlagfolge bei bestehendem Vorhofsflimmern als einen Wechsel von totaler und partieller Ueberleitungsstörung auf. Gerhardt meint, dass möglicher Weise „das Manifestwerden des Ventrikelrhythmus bei der Arhythmia perpetua überhaupt eine grössere Rolle spielt, und dass es sich namentlich dann geltend macht, wenn mit der Besserung der Compensationsstörung die überstürzten (als Extrasystolen imponirenden) Schläge mehr und mehr verschwinden und die übrigbleibenden kräftigen Schläge sich der Regelmässigkeit nähern."

Sectionsbefund mit entsprechender histologischer Untersuchung liegen für den Fall von Lewis-Mack, geliefert durch Lewis-Cohn und in den beiden Fällen von Falconer-Dean vor.

In dem Fall von Lewis, in dem während der ganzen Beobachtungszeit Kammerautomatie vorhanden war, fand sich eine vollständige Zerstörung des Bündels syphilitischen Ursprungs. In dem ersten Fall von Falconer-Dean, bei dem während seiner Beobachtung Stadien vollständiger Aufhebung der Ueberleitung mit solchen von Uebergang der Erregung von den Vorhöfen zu den Kammern wechselten, unmittelbar vor dem Tode eine vollständige Aufhebung der Ueberleitung festgestellt worden war, wurde gleichfalls eine vollständige Zerstörung des Hauptstammes des Bündels aufgefunden, die zum Theil, wie aus dem Vorhandensein von „rein cellulären Elementen, Fibroblasten, Lymphocyten etc." hervorging, ganz frischen Ursprungs war. In dem zweiten Fall von Falconer-Dean, der eine nur einmal eine längere Zeit währende ununterbrochene Kammerbradysystolie, sonst eine unregelmässig verlangsamte Kammerschlagfolge aufwies, war eine ausgedehnte fibröse und celluläre Infiltration des A-V-Knotens und Bündels vorhanden.

Schlusssätze.

Auf Grund gleichzeitig aufgenommener Arterien- und Venenpulscurven wird in zwei Fällen bei flimmernden Vorhöfen eine rhythmische Kammerbradysystolie festgestellt, welche durch eine Ueberleitungsstörung bedingt ist.

Im ersten Falle bestand eine dauernde Aufhebung der Ueberleitung und Kammerautomatie, häufig durch Kammerextrasystolen unterbrochen, die gelegentlich in Form einer continuirlichen Bigeminie auftraten. Die Extraperioden waren ebenso lang oder kürzer als die Normalperioden. Die Frequenz der regelmässigen Kammerschlagfolge betrug 37—38, die der continuirlichen Bigeminie etwa 56.



Im zweiten Falle kam es nur zeitweise zum Auftreten einer rhythmischen Kammerbradysystolie, deren Frequenz zwischen 44 und 48 schwankte. Zur Zeit der unregelmässigen Schlagfolge bestand zumeist eine Kammerbradysystolie von wenig höherer Frequenz, etwa 50 in der Minute. Auf Atropin wurde die Kammerschlagfolge ganz unregelmässig, wobei die höchste Frequenz 120 in der Minute war. Bestand regelmässige Schlagfolge, so konnte durch vertiefte Athmung oder Muskelanstrengung (Kraftprüfung am Dynamometer) eine unregelmässige, beschleunigte Kammerschlagfolge hervorgerufen werden. Während es dahingestellt bleiben muss, ob eine mechanische Läsion des Reizleitungssystems vorlag, geht aus dem Atropinversuch wie übrigens auch aus der inspiratorischen Acceleration bei vertiefter Athmung hervor, dass in diesem Falle der Vagustonus einen Coefficienten für das Auftreten der rhythmischen Kammerbradysystolie darstellte.

XXV.

Aus dem Inst. f. allgem. u. exp. Pathologie (Vorst.: Hofrath R. Paltauf) und der I. med. Abth. des Krankenhauses der Wiener Kaufmannschaft (Vorst.: Prim. Doc. H. Schur).

Experimentelle Studien zur Pneumothoraxbehandlung.

In welcher Weise beeinflusst der einseitige Pneumothorax das Entstehen tuberculöser Erscheinungen nach intravenöser und intratrachealer Infection?

Von

Heinrich Schur und **Siegfried Plaschkes.**

Im Laufe der Behandlung tuberculöser Patienten mit dem künstlichen Pneumothorax stellte sich, je besser sich die Resultate gestalteten, ebenso wie bei allen übrigen Autoren auch bei uns das Bedürfniss ein, die Frage klarzustellen, welche Patienten wir mit Nutzen der Pneumothoraxbehandlung unterwerfen können. Gleich allen anderen Autoren konnten auch wir die eine Cardinalfrage nicht sicher beantworten, ob wir die Behandlung nur bei sonst aussichtslosen Fällen, wie es Forlanini im Beginne seiner Thätigkeit und wie es ganz speciell Brauer und Spengler gethan, anwenden sollten, oder ob wir auch bei der Pneumothoraxbehandlung den sonst in der Therapie üblichen Grundsatz, jede Krankheit möglichst in ihrem Beginne mit der zweckmässigsten Methode zu behandeln, befolgen sollten.

Dass die Behandlungsmethode ihrer Prüfung an den schwersten Fällen standhielt, musste nothwendigerweise dazu führen, dass man ihren wohlthätigen Einfluss auch bei minder schweren Fällen nicht missen wollte und führte einzelne Autoren, wie Forlanini, dann Deneke, Wellmann und andere logischer Weise auch dazu, auch initiale Fälle der Pneumothoraxbehandlung zuzuführen, besonders als sich zeigte, dass bei nicht zu lange dauernder Compression der Lunge nach Resorption des Stickstoffes vollständige Ausdehnung und Athemfähigkeit der behandelten Lunge sich wieder einstellte, und als Forlanini auch zeigen konnte, dass bei doppelseitiger Tuberculose ohne Schaden die Pneumothoraxbehandlung hintereinander für beide Lungen angewendet werden konnte. Man konnte die Hoffnung hegen, bei leichteren Fällen mit einem kürzer dauernden Pneumothorax volle Wirkung zu erzielen und diese so ohne die Gefahr schwererer Complicationen zur sicheren vollständigen Ausheilung zu bringen.

Von vorneherein mussten wir daran denken, diese klinische Frage durch klinische Beobachtungen zu beantworten. Aber bald kamen wir zu der Ueberzeugung, dass so leicht der Beweis klinisch zu erbringen war, dass die Pneumothoraxbehandlung Schwerkranken wesentlichen

Nutzen bringt, so schwer auf rein klinischem Wege der Nutzen für die initialen Fälle zu erbringen ist. Wenn Brauer und Spengler für ihre Fälle die statistische Beweisführung mit Recht verwarfen und lieber a fortiori aus dem günstigen Verlaufe fast sicher verlorener Fälle die günstige Wirkung des Pneumothorax erschlossen, so glauben auch wir wohl nicht daran zweifeln zu können, dass aus dieser Untersuchung die günstige Beeinflussung auch minderschwererer Fälle, als die von Brauer und Spengler behandelten es waren, folgt. Ob aber bei der Complexität der schweren Phthise dieser Schluss auch für die leichten und beginnenden Fälle berechtigt ist, erscheint uns durchaus nicht erwiesen. Der Beweis a fortiori müsste durchaus nicht zutreffen und dies vor allem aus dem Grunde, weil wir über die Wirkungsweise des Pneumothorax trotz zahlreicher Untersuchungen nichts Sicheres wissen. Die günstige Beeinflussung schwerer Fälle könnte durchaus Erscheinungen betreffen, die der leichten Tuberculose nicht zukommen.

Der klinische Beweis für die leichteren Fälle könnte nur durch die directe klinische Beobachtung solcher erfolgen und müsste sich nothwendigerweise auf die jetzt ganz unmögliche statistische Beweisführung stützen. Angesichts der vielen nicht ganz harmlosen Complicationen, die im Gefolge des Pneumothorax auftreten können, fanden weder die anderen Forscher noch wir selbst den Muth, eine genügende Anzahl leichter Fälle in Behandlung zu nehmen, die eine sichere Grundlage für eine statistische Beweisführung abgeben könnten.

Thatsächlich haben die meisten Autoren die Indicationsstellung durch Würdigung der Complicationen als Contraindicationen mehr oder weniger auf schwerere Fälle beschränkt, aber wir können uns des Eindruckes nicht erwehren, dass diese Beschränkung ausserordentlich willkürlich ist und jedenfalls die Werthung der Schädigungsmöglichkeit in ganz anderer Weise erfolgen würde, wenn wir die unbedingte wissenschaftlich begründete Ansicht haben dürften, dass wir durch die Behandlung den Grundprocess ganz sicher günstig beeinflussen.

Zunächst standen uns für die Beantwortung unserer Frage die Ansichten der Autoren über die Wirkungsweise des Pneumothorax und das diesen Ansichten thatsächlich zu Grunde liegende Material zur Verfügung.

Forlanini, der Vater der Pneumothoraxbehandlung, und als solchen müssen wir ihn trotz einzelner schon früher erfolgter niemals durchgreifend durchgeführter Vorschläge bezeichnen, legt der Therapie eine ganz eigenartige Auffassung der Entstehung der Phthise zu Grunde. Er glaubt, „dass die caseöse Nekrose, welche die Phthisis zur Folge hat, nicht mit der Natur des Erregers direct verknüpft sei, sondern wenn nicht ausschliesslich doch wenigstens grösstentheils eine Erscheinung rein mechanischer Natur, welche mit den besonderen anatomischen und functionellen Verhältnissen der Lunge zusammenhängt". „Der primäre tuberculöse Knoten endet ohne Zweifel, sowohl in der Lunge wie irgend sonstwo, mit caseöser Entartung seiner ganzen Masse; im pathologisch-anatomischen Bilde der Lungenschwindsucht ist aber der genannte Knoten (mit seiner bekannten charakteristischen Structur) selten, — ja in einzelnen Fällen ganz selten — während der Haupttheil des Materiales,



welches zusammen mit dem Lungenparenchym, in dem es sich befindet, der Verkäsung anheimfällt, pneumonistisches Material ist, welches die Alveolen ausfüllt. Die Ursache der für die Schwindsucht charakteristischen Zerstörung liegt in der Nekrose der erwähnten Herde, gleichgiltig, ob es sich um kleine zahlreiche zusammenfliessende oder um voluminöse Herde in Form einer Hepatisation, an welcher das occupirte Parenchym betheiligt ist, handelt.

Der Entstehungsmechanismus der Nekrose besteht darin, dass in diesen Herden, insofern dieselben aus Lungenparenchym und aus mit festem Material ausgefüllten Alveolen gebildet sind, die respiratorischen Bewegungen eine allmählich zunehmende Verarmung an Nährmaterial aller (Blut- und Lymph-) Nährwege bis zur völligen Ischämie bewirken mit der Folge einer Nekrose des Gewebes und des Materials, das in demselben localisirt ist. Ich will durchaus nicht ausschliessen, dass auch andere Factoren, z. B. Bakterienproducte, mitwirken können, bin aber der Ansicht, dass die soeben beschriebene mechanische Wirkung die Hauptrolle spielt und an und für sich genügt, um die Nekrose herbeizuführen.

Es liegt somit die Annahme nahe, dass ein Mittel, welches die Lunge immobilisirt, so z. B. ein Pleuraerguss oder eine Gasansammlung in der Pleura, der Ischämie vorbeugen und das Eintreten der Nekrose hintanhalten wird. Dieses Mittel wird zwar keinen Einfluss auf den pathologisch-anatomischen Grundprocess ausüben, dieser wird aber nicht zur Phthisis führen, sondern wahrscheinlich mit der Resolution enden, während die bereits vorhandenen Continuitätstrennungen und Gewebszerstörungen durch das Collabiren des Organs in die geeignete Lage gebracht werden, um in der gewöhnlichen Art und Weise, d. h. durch Bindegewebsneubildung zu vernarben resp. verheilen".

In weiterer Verfolgung dieser seiner Ansicht führt Forlanini aus: „Nach meiner Auffassung wirkt der Pneumothorax weder auf die Erreger der Schwindsucht, noch auf die pathologisch-anatomischen Processe, welche sie direct hervorrufen; er übt eine einfache hemmende Wirkung auf den destructiven Process aus; er heilt nicht — ich meine hier seine wesentliche Wirkung — die Phthisis als solche, sondern verhindert, dass der Zerstörungsprocess vorschreitet, und befördert nebenbei die Vernarbung der bereits vorhandenen Destructionsherde."

Die Einzelheiten dieser complicirten Theorie erscheinen uns trotz der Arbeit von Riva Rocci durchaus nicht erwiesen. Wir müssen es als direct unverständlich bezeichnen, in welcher Weise der Pneumothorax die Ischämie gerade in dem rund um die Tuberkel gelegenen Gewebe verhindern soll. Es will uns auch nicht einleuchten, auf welche Weise Forlanini den Beweis erbracht hat, dass der Pneumothorax nicht direct auf den tuberculösen Grundprocess Einfluss habe, und dies umsoweniger als Forlanini zur Bekräftigung seiner Ansicht Beobachtungen anführt, durch welche der directe Einfluss der Lungencompression auf das Entstehen des Tuberkels selbst erwiesen scheint. So z. B. wenn er Späth citirt, der einen Fall von Miliartuberculose mittheilt, bei dem bloss im Bereiche eines durch ein Pleuraexsudat comprimirten Lungen-



lappens die sonst überall vorhandenen Miliartuberkel fehlten, oder Autoren wie Westenhöfer, Grätz, Deneke u. a., die direct betonen, dass sie im Bereiche der Compression frische tuberculöse Herde vermissten. Thatsächlich wird sonst von keinem Autor diese Zweitheilung des tuberculösen Processes als Grundlage der Pneumothoraxwirkung anerkannt, sondern diese Wirkung ganz unabhängig von der Vorstellung Forlanini's über die Entstehung der Phthise auf mehrere andere Momente bezogen, deren Wichtigkeit zum grössten Theile freilich auch von Forlanini anerkannt wird.

Da in den Anschauungen der Autoren in der Verwerthung dieser Momente im Grossen und Ganzen keine wesentlichen Unterschiede bestehen, und wir es überhaupt mit keiner ausgebauten Theorie zu thun haben, möchten wir bei der Besprechung dieser von den durch Thatsachen gestützten Vorstellungen selbst ausgehen. Im wesentlichen sind es folgende 5 Vorstellungen, die die einzelnen Forscher zur Erklärung der günstigen Wirkung des Pneumothorax benützen. Erstens die Ruhigstellung der Lungen, zweitens die Compression, drittens die Circulationsveränderungen, viertens die Bindegewebswucherung und fünftens die Verminderung des Sauerstoffgehaltes der Lunge.

ad 1. Ruhigstellung der Lunge war die Idee, von der Murphy bei der Anlegung des Pneumothorax ausging. Er dachte sich die günstige Wirkung in derselben Weise, wie die Ruhe bei Knochen- und Gelenkserkrankungen heilsam wirke und wie überhaupt Schonung des erkrankten Organes auch bei Erkrankungen innerer Organe (z. B. Niere und Leber) therapeutisch Anwendung finde. Es ist klar, dass Murphy's Idee in dieser Darstellung zwei voneinander unabhängige Factoren einschliesst: erstens die mechanische Ruhigstellung, deren günstige Wirkung bei Knochen- und Gelenkserkrankungen zweifellos oft gesehen wird, und durch Vermeidung von Zerrungen auch bei Lungenaffectionen nützlich sein könnte und zweitens in Verfolgung der Schonungsidee die Verhinderung der respiratorischen Function. Insofern diese Function in der Bewegung der Respirationsluft besteht, wäre ein solcher Nutzen wieder mechanisch erklärbar durch Verhinderung der aspiratorischen Verbreitungsmöglichkeit des Tuberkelbacillus innerhalb der theilweise erkrankten Lunge. Ganz unklar bliebe die Vorstellung, dass die Verhinderung der eigentlichen chemischen Function des Gasaustausches die physiologische Schonung des kranken Organs kat exochen nützlich sein könnte. Inwiefern die Folgen der Aufhebung der respiratorischen Function, der Sauerstoffmangel der Lunge, für die Wirkung des Pneumothorax maassgebend sein können, soll später noch in einem eigenen Abschnitt besprochen werden. Auf die Verhinderung der aspiratorischen Verbreitungsmöglichkeit durch den Pneumothorax legt besonders Späth grossen Werth, und wir finden die Verwerthung dieser Idee bei allen späteren Autoren so vor allem bei Brauer, Saugmann, Klemperer und bei Forlanini selbst. Shingu führte auf Anregung von Brauer Versuche aus, die die Erschwerung der Aspiration durch den Pneumothorax direct erweisen. Wenn er Kaninchen Russ inhaliren liess, denen er vorher einen einseitigen Pneumothorax angelegt hatte, fand er in der comprimirten Lunge wenig oder fast gar keine Russpartikelchen.



ad 2. Auch auf die Compression als solche legte Brauer bei der Erklärung der Wirkung des Pneumothorax grosses Gewicht. Die Compression verkleinere die Hohlräume eventueller Cavernen und erleichtere die Ausheilung dadurch, dass sie das Zusammensinken der erkrankten Wände ermögliche. Von vornherein erscheint diese Ansicht nicht ganz klar. Vom chirurgischen Standpunkt müssten wir uns bemühen, dem Secrete Abfluss zu verschaffen und ob durch die Compression des Gewebes die Abflussbedingungen erleichtert oder erschwert werden, ist wohl kaum einheitlich zu beantworten.

ad 3. Wohl in keinem Punkte, der uns hier interessirt, sind die Ansichten der einzelnen Autoren über die Wirkung des Pneumothorax so getheilt, als in der Frage der Veränderung der Blutcirculation durch den Pneumothorax. Vor der therapeutischen Anwendung des Pneumothorax war bis in die letzten Jahre die Lehre eigentlich allgemein, dass durch die Compression die Circulation in den Lungen begünstigt werde. Es stützte sich diese Ansicht vor allem auf die Versuche von Poiseuille, Quincke und Pfeiffer, Funke und Latschenberger. Seit 1877 verlor sie durch die Untersuchungen d'Arsonval's, Lichtheim's, de Jager's, Zuntz', Heger's und Spehl's ihren wissenschaftlichen Boden und 1903 konnte Tigerstedt in seiner zusammenfassenden Darstellung des Gegenstandes in den Ergebnissen der Physiologie sagen, dass es „nunmehr als endgültig festgestellt zu erachten sei, dass sich die Lungengefässe bei der natürlichen Inspiration erweitern und bei der natürlichen Exspiration verengern". Freilich suchte Sakur dementgegen durch geistvolle indirecte Beweise die alte Lehre von Poiseuille wieder zu Ehren zu bringen, und Sauerbruch stützte auf diese Annahme eine Erklärung der hochgradigen Dyspnoe, die der Entstehung eines offenen Pneumothorax folgt, aber es schienen alle diese indirecten Beweise endgiltig widerlegt, als es Bruns gelang, direct nachzuweisen, dass der Blutgehalt der comprimirten Lungen ganz bedeutend herabgesetzt sei. Er bestimmte unter Einhaltung grosser Vorsichtsmaassregeln bei Kaninchen den Blutgehalt der durch offenen oder geschlossenen Pneumothorax comprimirten und der nichtcomprimirten Lunge und konnte nachweisen, dass der Blutgehalt der comprimirten Lunge bedeutend geringer sei als der Blutgehalt der nichtcomprimirten Lunge. Damit schien die Sache erledigt, zumal die aprioristische Vorstellung auch dafür sprach, dass bei der Compression der Lungen als Ganzes auch die Capillaren mit comprimirt werden müssten, wodurch einerseits der Blutgehalt der Lungen vermindert würde und andererseits dem Blutkreislauf ein grösserer Widerstand entgegengesetzt werde.

In jüngster Zeit nahm Cloetta die Frage wieder auf und beantwortete sie auf Grund seiner Versuche wieder im entgegengesetzten Sinne. Nach ihm erscheine schon a priori die Idee wahrscheinlich, dass nach Wegfall des Zuges, der die normale Lunge ausdehne, die ausgezogenen und in Folge dessen verengten Capillaren eine weitere Lichtung annehmen müssten. Durch Blutdruckmessungen konnte er nachweisen, dass, wenn er eine Lunge im Plethysmographen comprimirte, der Blutdruck in der Carotis steige, und er schliesst, dass dadurch erwiesen sei, dass



die Compression der einen Lunge das Durchfliessen des Blutes erleichtert habe, wodurch dem linken Herzen mehr Blut zugeströmt sei. Dieser Umstand sei die Ursache der Blutdruckerhöhung. Auch die Thatsache, dass die ausgedehnte Lunge im Plethysmographen geringere Pulsschwankungen zeigt als die collabirte, spreche dafür, dass die Durchblutung der collabirten Lunge besser sei als die der ausgedehnten. Die Verminderung des Blutgehaltes der Lunge beweise nichts für eine Erschwerung des Kreislaufes. Ausserdem konnte er sie in seinen Versuchen nicht finden. Wir müssen gestehen, dass die Experimente und Darlegungen Cloetta's wohl geeignet sind, die Beweiskraft der Untersuchungen Bruns' zu erschüttern, insoweit als er berechtigt zu sein glaubte, aus der Anämie der Lungen auf eine Erschwerung der Circulation zu schliessen, halten es aber doch für möglich, dass bei der hochgradigen Compression, die im geschlossenen Pneumothorax erzielt wird, thatsächlich ein Circulationshinderniss geschaffen werde, doch müssen wir gestehen, dass diese Ansicht nicht bewiesen ist. Andererseits müssen wir aber die von Bruns gefundene Thatsache, dass beim geschlossenen Pneumothorax die comprimirte Lunge weniger Blut enthält als die andere, trotz der gegentheiligen Erfahrung, die Cloetta unter anderen Versuchsbedingungen machte, als sichergestellt anerkennen. Von noch grösserer Bedeutung als die Circulationsverhältnisse des Blutes erscheint für die Auffassung der Wirkungsweise des Pneumothorax die Frage, ob der Lymphabfluss gestört sei. Nach allen aprioristischen Vorstellungen über die fördernde Wirkung der Respiration auf den Lymphstrom, sowie namentlich auf Grundlage der Versuchsergebnisse von Shingu müssen wir wohl annehmen, dass der Lymphabfluss und damit die Resorption in den Lungen durch den Pneumothorax gestört sei. Shingu konnte nämlich nachweisen, dass eingeathmete Russpartikelchen in einer comprimirten Lunge viel länger im Gewebe zurückgehalten werden als in der nichtcomprimirten und führte diese Thatsache mit Recht auf den verlangsamten Lymphstrom zurück. Auch Meyerstein konnte in einer erst kürzlich erschienenen Arbeit den directen Nachweis erbringen, dass durch starke Compression der Lungen die Resorptionsbedingungen in denselben verschlechtert werden. Brauer verwendete diese Idee zu der Annahme, dass in der comprimirten Lunge die Resorption der Toxine gehemmt sei. Diese Hemmung der Resorption habe zwei Wirkungen: erstens die Wirkung auf den Gesammtorganismus, das Toxin gelange aus den kranken Herden nicht in den Kreislauf, die Schädigungen des gesammten Organismus sistiren in Folge dessen, Fieber, Schweisse, Appetitlosigkeit und Abmagerung hören auf und dadurch werde der ganze Kräftezustand des Organismus gehoben, in zweiter Linie rege das in der kranken Lunge angehäufte Toxin rund um die kranken Herde eine Bindegewebswucherung an, die diese einkapsle und der Heilung zuführe. Daus combinirt diese Theorie Brauer's mit der Lehre Auclaire's, dass der Tuberkelbacillus 2 Toxine erzeuge: ein caseogenes und ein sklerogenes, und nimmt an, dass durch den Pneumothorax die Lebensbedingungen des Tuberkelbacillus dahin geändert werden, dass er mehr sklerogenes Toxin producire. — Brauer stützt seine Idee,



abgesehen von den schon erwähnten Versuchen Shingu's, auf die Resultate von durch zahlreiche Autoren mitgetheilten Obductionen. Späth, Pallasse, Westenhöfer, Saugmann und Hansen, Warneke, Galiard, Steinbach und noch viele Andere fanden, dass in den Fällen, wo eine Lunge durch ein Exsudat oder durch einen Pneumothorax comprimirt wurde, in dieser Lunge massenhaft Bindegewebe um die Bronchien und um die Gefässe entstehen und vielfach war auch schon vor Forlanini geäussert worden, dass in diesen bindegewebigen Wucherungen ein Zeichen einer Ausheilungstendenz zu erblicken sei, zumal auch klinisch vielfach auffallende Besserungen der Lungentuberculose nach Ueberstehen einer exsudativen Pleuritis resp. natürlichen Pneumothorax beobachtet worden war (Stokes, Richter, Traube, Heitler, Lebert, Toussaint, Drasche, Adams, Spengler, Bäumler und viele Andere). Die Thatsache der Bindegewebswucherung steht ausser Zweifel, und es ist nur fraglich, ob sie auf dem Wege erfolgt, den Brauer annimmt oder auf einem anderen directeren Wege. Da die Entstehung dieser bindegewebigen Wucherungen beim Pneumothorax in ihrer Ursache nicht aufgeklärt ist, führen wir sie, um nicht in einer Richtung präjudiciren zu müssen, einfach als vierte wesentliche Folge des Pneumothorax an.

ad 4. Maassgebend für diese unsere Anschauung waren folgende Thatsachen: Bruns war es in seinen Thierversuchen gelungen, durch einfachen Pneumothorax ohne tuberculöse Infection in den Lungen Production von Bindegewebe anzuregen. Dieselbe Thatsache beschreibt Kaufmann in einem Versuche am Hunde, bei dem ihm die Infection mit Tuberkelbacillen missglückt war, bei dem aber trotzdem bloss als Folge des Pneumothorax starke Bindegewebswucherung auftrat. Es erscheint in Folge dessen sehr unwahrscheinlich, dass beim kranken Thier die Anregung zur Bindegewebswucherung von den Giften des Tuberkelbacillus herrühren sollte. Es hat die Auffassung in dieser Frage insofern eine wesentliche Bedeutung, als wir nach unserer Auffassung in der Bindegewebswucherung kein Zeichen der Heilungstendenz erblicken können. Es wäre aber wohl möglich, in ihr die Ursache der Ausheilung zu erblicken. Bruns führte die Bindegewebswucherung auf die geänderten Circulationsverhältnisse zurück, und thatsächlich können sowohl arterielle Anämie als venöse Stauung in den betroffenen Gebieten Bindegewebsvermehrung hervorrufen (Tiegel). Wir halten diese Beziehung aber für sehr fraglich, weil einerseits die Aenderung der Circulationsverhältnisse nicht ganz feststeht und andererseits die Bindegewebswucherung von der Pleura ihren Ausgang zu nehmen scheint. In unseren später zu beschreibenden Versuchen sahen wir fast durchweg nur an der Pleura bindegewebige Wucherung und müssen uns wohl vorstellen, dass eine directe Reizung der Pleura für diese Wucherung ätiologisch verantwortlich ist. Es ist in dieser Beziehung ausserordentlich interessant, dass in sämmtlichen Fällen, die in der Literatur mitgetheilt sind, bei denen die Compression der Lunge zu einer starken Bindegewebswucherung geführt hat, eine exsudative Pleuritis meist sogar eitriger Natur vorausgegangen war. Es sind das sowohl die autoptischen Befunde in den Fällen von spontanem Pneumothorax (Drasche, Späth, Warneke u. A.),



als auch die Fälle, wo therapeutisch ein Pneumothorax angelegt worden war (Grätz, Saugmann, Buckhardt, Kistler u. A.).

ad 5. Schon von Späth ist auch auf den Sauerstoffmangel in der comprimirten Lunge hingewiesen worden, der als wesentliches Moment die günstige Wirkung der Compression erklären könnte, da durch ihn die Lebensbedingungen des Tuberkelbacillus wesentlich erschwert werden. Diese Idee erscheint ausserordentlich einleuchtend, da der Tuberkelbacillus ein ganz ausserordentlich hohes Sauerstoffbedürfnis hat. Es könnte in dieser Beziehung auch der Umstand verwerthet werden, dass die sauerstoffreiche Lunge der Lieblingssitz tuberculöser Affectionen ist. Wenn andererseits auch zugegeben werden muss, dass auch andere Organe, die der atmosphärischen Luft nicht zugänglich sind, häufig an Tuberculose erkranken, so wäre es immerhin möglich, dass der Sauerstoffgehalt der comprimirten Lunge ein wesentlich geringerer wäre als der jedes anderen Organes, da die Lungen ihr Blut zum grössten Theile aus dem mit venösem Blut gefüllten rechten Herzen beziehen. Obzwar Forlanini jede directe Beeinflussung des Tuberkelbacillus durch den Pneumothorax negirt, sehen wir doch, dass unter den späteren Autoren viele die Idee Späth's in ihren Schlüssen verwerthen, wie Deneke, Saugmann.

Wenn wir nun alle diese Vorstellungen und Thatsachen überblicken, so ergiebt sich, dass wir aus ihnen einen sicheren Schluss auf die Wirkung des Pneumothorax auf initiale Fälle nicht ziehen können. Viele, vielleicht wesentliche Punkte kommen nur für die Ausheilung schwerer Fälle in Betracht, wie z. B. die Compression der Cavernen, die Hebung des Allgemeinbefindens durch Verminderung der Toxinresorption, und es wäre durchaus möglich, dass die günstige Beeinflussung des Lungenherdes Folge dieser Besserung des Allgemeinzustandes wäre, eine Vorstellung, die sich fast unabweislich aufdrängt, wenn wir sehen, dass auch der tuberculöse Process an der nichtcomprimirten Lunge durch den Pneumothorax oft günstig beeinflusst wird. Aus der günstigen Beeinflussung schwerer Fälle folgt also durchaus nicht nothwendig eine ebenso günstige Beeinflussung initialer Fälle. Dagegen müsste man annehmen, dass z. B. die Unmöglichkeit der Aspiration auch in initialen Fällen ein Fortschreiten verhindern könnte, dass die Bindegewebswucherung auch den initialen Fall zur Ausheilung bringen könnte und dass vor Allem eine Beeinträchtigung der Lebensbedingungen des Tuberkelbacillus gerade im Beginn der Affection den grössten Nutzen stiften müsste.

Jedoch alle diese Vorstellungen sind unbewiesen. Einen directen Beweis für den Einfluss der Lungencompression auf den frischen Process geben einzig und allein die pathologisch-anatomischen Befunde, in denen auf den Mangel frischer Herde in der comprimirten Lunge hingewiesen wird, und namentlich der interessante und mehrfach citirte Befund Späth's, der bei einer allgemeinen Miliartuberculose nur in einem durch ein Pleuraexsudat comprimirten Lungenlappen das Auftreten miliarer Tuberkel vermisste. Ganz eindeutig sind aber diese Befunde für unsere Frage auch nicht. Abgesehen von der geringen Zahl der Fälle war in allen diesen Fällen das Gewebe durch die dauernde Compression so ver-



ändert, dass sie für die directe Wirkung des Pneumothorax auf frische Lungenherde von geringerer Beweiskraft sind. Immerhin regen sie zu der Vermuthung an, dass im bindegewebig veränderten Lungengewebe frische tuberculöse Affectionen nicht leicht entstehen.

Alle diese Ueberlegungen riefen bei uns für die Behandlung leichterer Fälle eine enorme Unsicherheit in der Indicationsstellung hervor und weckten in uns das Bedürfniss, durch directe Untersuchungen im Thierexperiment Sicherheit über die Frage zu erlangen, ob der Pneumothorax auf den frischen tuberculösen Process eine directe Wirkung habe. Wir fühlten diese Nothwendigkeit umsomehr als sich trotz Forlanini's gegentheiliger Ansicht die Vorstellung, dass der Pneumothorax direct auf die Lebensfähigkeit der Bacillen wirke, nicht unterdrücken liess und in uns grosse Hoffnungen auf die Leistungsfähigkeit der Behandlungsmethode erweckte. Directe Untersuchungen ähnlicher Art fanden wir in der Literatur nicht vor, dagegen existiren sehr interessante Thierexperimente von Rubel über die Einwirkung der Immobilisirung der Thoraxwand einer Seite auf die Lungentuberculose und ein missglückter Versuch von Kaufmann beim Hunde, der in der Anlage unseren Kaninchenversuchen glich, jedoch dadurch missglückte, dass das Thier sich für die Infection unempfänglich zeigte.

Unsere Untersuchungen betrafen Kaninchen und wurden zunächst in folgender Weise ausgeführt: Wir erzeugten mit Hülfe eines kleinen Modells des gewöhnlichen Zweiflaschenapparates nach der Forlaninischen Stichmethode mit dem stumpfen Salomon'schen Katheter bei den Thieren gleich in der ersten Sitzung einen vollständigen Pneumothorax, was sehr leicht gelang, wie die radiologische Untersuchung zeigte und in einzelnen kurz nach der Einblasung eingetretenen Todesfällen die autoptische Untersuchung bestätigte, und inficirten dann die Thiere intravenös von der Ohrvene aus mit einem halben Kubikcentimeter einer dichten Bacillenemulsion. Der Pneumothorax wurde durch Nachfüllungen bis zum Tode aufrecht erhalten. Zur Infection verwendeten wir kaninchenvirulente Bacillen vom Typus bovinus und humanus. Die histologische Untersuchung der anatomischen Präparate erfolgte nach Färbung mit Eosin-Hämatoxylin, mit den Methoden von van Gieson und Weigert (Elasticafärbung) und nach Ziehl-Nielsen [Bacillenfärbung[1])].

Die Resultate zeigen folgende Versuchsprotokolle:

Versuche mit intravenöser Infection.

I. Versuche mit Bacillus bovinus.

Kaninchen I, 2325 g Gewicht, Pneumothorax am 8. 10. rechts mit 45 ccm Stickstoff, 1 Stunde nachher $^1/_2$ ccm einer dichten Bacillenaufschwemmung. Nachfüllungen erfolgten am 10. 10. 51 ccm, am 13. 10. 52 ccm, am 16. 10. 53 ccm, am 18. 10. 53 ccm, am 21. 10. 58 ccm, am 24. 10. 48 ccm. 10 Minuten nachher Tod. Während der Behandlung magert das Thier ab und wiegt am 24. 10. 1750 g.

1) Bei der Anlegung des Pneumothorax ist bei den zarten Thieren grosse Vorsicht geboten, da bei etwas zu grossem Ueberdruck leicht auch die zweite Lunge comprimirt wird und die Thiere dann sofort zu Grunde gehen. Wir vermieden daher die Anwendung des Gebläses und liessen den Stickstoff bloss durch Wasserüberdruck von mehreren Centimetern zufliessen.

Anatomischer Befund: Tuberculose beider Lungen. Gewicht der rechten Lunge 10,85 g. Gewicht der linken Lunge 9,75 g.

Mikroskopischer Befund: Rechte Lunge: Vollständige Compression, zahlreiche grosse Tuberkel mit starker Verkäsung und reichlichen Tuberkelbacillen, Bronchien mit eitrigem Sputum gefüllt, Pleura stark verdickt, sonst nirgends Vermehrung des Bindegewebes. — Linke Lunge ebenso mit grossen verkästen Tuberkeln durchsetzt, Pleura auch stellenweise, aber weniger verdickt, Bronchien weniger gefüllt.

Kaninchen V, 1157 g Gewicht, bekommt am 8. 10. Pneumothorax links 41 ccm, 1 Stunde später $^1/_2$ ccm Tuberkelbacillenemulsion in die Ohrvenen. Weitere Insufflationen am 10. 10. 35 ccm, am 13. 10. 33 ccm, am 16. 10. 30 ccm, am 18. 10. 30 ccm, am 21. 10. 34 ccm, am 24. 10. 30 ccm, am 26. 10. 39 ccm, einige Stunden später Tod. Starke Abmagerung des Thieres bis auf 960 g.

Anatomischer Befund: Tuberculose beider Lungen.

Mikroskopischer Befund: Linke Lunge vollständig comprimirt, in beiden Lungen zahlreiche verkäste Tuberkel. In keiner Lunge Vermehrung des Bindegewebes, keine Pleuraverdickung. In der comprimirten Lunge eine adenomartige Anhäufung kleiner mit kubischem Epithel ausgekleideter Hohlräume, wie sie Warnecke in einem Fall von arteficiellem Pneumothorax auf der comprimirten Seite fand und wie sie von vielen Anatomen in kranken Lungen gesehen wurden.

Zwei Thiere dieser Reihe (No. II und IV) verendeten sofort nach der intravenösen Injection (offenbar an Luftembolie?), ein drittes Thier (No. VI) ohne nachweisbare Ursache einige Stunden nach Anlegung des Pneumothorax. Bei diesem Thier fand sich in der nichtcomprimirten rechten Lunge ein kleiner Infarkt, die linke Lunge war vollständig comprimirt.

Die Kaninchen VII und VIII wurden als Controlthiere mit je $^1/_2$ ccm Bacillenaufschwemmung inficirt.

Thier VII, Gewicht 1565 g. Infection am 8. 10., Tod am 1. 11. Starke Gewichtsabnahme bis 1180 g.

Anatomischer Befund: Rechte Lunge 5,51 g. — Linke Lunge 3,70 g, beiderseits schwere Tuberculose.

Mikroskopischer Befund: Viele epitheliale und verkäste Tuberkel in beiden Lungen, Bronchien frei, Pleura auf beiden Seiten zart.

Thier VIII, Gewicht 1685g. Infection 8. 10., Tod am 30. 10. Geringe Gewichtsabnahme bis 1620 g.

Anatomischer Befund: Beiderseits zahlreiche tuberculöse Knoten.

Mikroskopischer Befund: Zahlreiche grosse, verkäste Tuberkel mit massenhaften Bacillen. Bronchien frei, keine Pleuraverdickung.

II. Versuchsreihe mit einem anderen Bovinusstamm.

Thier IX, 1390g schwer, linksseitiger Pneumothorax am 22. 10. 45 ccm. Sofort nachher Infection mit $^1/_2$ ccm Bacillenemulsion. Weitere Insufflationen am 24. 10. 38 ccm, am 26. 10. 35 ccm, am 27. 10. 35 ccm, am 28. 10. 35 ccm, am 29. 10. gestorben. Rechte Lunge 5,44 ccm, linke Lunge 2,17 ccm, beide Lungen anatomisch und histologisch normal. Linke Lunge vollständig comprimirt.

Thier XI, 1000g schwer, wurde zunächst als Controlthier behandelt. Es wurde am 22. 10. intravenös inficirt ($^1/_2$ ccm). Vom 29. 11. an wurde es auf der rechten Seite mit Pneumothorax behandelt: am 29. 11. 50 ccm, am 2. 12. 40 ccm, am 4. 12. 45 ccm, am 6. 12. 38 ccm, am 8. 12. 36 ccm, am 10. 12. 42 ccm, am 12. 12. 40 ccm, am 14. 12. 39 ccm, am 16. 12. 43 ccm. 10 Minuten später Exitus.

Obductionsbefund: Rechte Lunge (206 g) in allen Lappen ziemlich grosse Knoten. Ober- und Mittellappen miteinander verlöthet. — Linke Lunge (3,13 g) frei.



Mikroskopischer Befund: Rechte Lunge gut comprimirt, zahlreiche sehr grosse Tuberkel, Verkäsung. Pleura verdickt, in den Bronchien etwas zelliger Inhalt. — Linke Lunge: sehr viele, grosse Tuberkel, Pleura zart, Bronchien leer.

Thier XIII, 1190 g schwer, am 22. 10. linksseitiger Pneumothorax, nachher $^1/_2$ ccm Bacillenemulsion intravenös. Nachfüllungen am 24. 10. 30 ccm, am 26. 10. 27 ccm, am 27. 10. 29 ccm, am 28. 10. 30 ccm, am 29. 10. Exitus.

Obductionsbefund: Linke Lunge (1,52 g), rechte Lunge (3,12 g). Beiderseits anatomisch und histologisch keine Tuberculose, links stellenweise leichte Pleuraverdickung. Linke Lunge vollständig comprimirt.

Thier XIV, 1070 g schwer. Am 22. 10. rechts Pneumothorax mit 46 ccm. Hierauf intravenöse Injection von $^1/_2$ ccm Bacillenemulsion. Die weiteren Einblasungen erfolgten am 24. 10. 43 ccm, am 26. 10. 33 ccm, am 27. 10. 35 ccm, am 28. 10. 37 ccm, am 29. 10. 22 ccm, am 31. 10. 25 ccm, am 1. 11. 32 ccm, am 3. 11. 30 ccm, am 6. 11. 34 ccm, am 8. 11. 42 ccm, am 10. 11. 45 ccm, am 12. 11. 39 ccm, am 15. 11. 35 ccm. $^1/_2$ Stunde nachher Tod.

Obductionsbefund: Rechte Lunge (2,28 g schwer) comprimirt, in allen Lappen zahlreiche Tuberkelknoten. — Linke Lunge (3,43 g schwer) zeigt im unteren Theil des Oberlappens 3 tuberculöse Knötchen.

Mikroskopischer Befund: Rechte Lunge gut comprimirt, im Gewebe ohne deutliche Abgrenzung kleine Tuberkel mit beginnender Verkäsung und reichlichen Bacillen. Keine Bindegewebsvermehrung, geringe Verdickung der Pleura. In der linken Lunge ebensolche Tuberkel wie rechts, keine Vermehrung des Bindegewebes, keine Verdickung der Pleura.

III. Versuchsreihe mit einem Humanusstamm.

Thier IV, 1550 g schwer, am 27. 12. linksseitig Pneumothorax 50 ccm, nachher intravenöse Infection. Nachfüllungen am 29. 12. 38 ccm, am 31. 12. 40 ccm, am 1. 1. Tod.

Obductionsbefund: Pericarditis exsudativa. Linke Lunge 4,14 g. — Rechte Lunge 8,45 g. Makroskopisch an den Lungen kein pathologischer Befund.

Mikroskopischer Befund: Linke Lunge: Vollkommene Compression, keine Pleuraverdickung, keine Bindegewebsvermehrung, Bronchien leer. Oedem. Einzelne Tuberkel mit zahlreichen Bacillen. An anderen Orten Bacillen mitten im Gewebe ohne deutliche Tuberkelbildung. Zwischen den epitheloiden Zellen deutlich beginnende Verkäsung. In diesem Gewebe zerstreut vereinzelte bacillenhaltige Langhans'sche Riesenzellen. — Rechte Lunge: Enorme Hyperämie, nicht gut abgegrenztes tuberkulöses Gewebe (wie links) mit Verkäsung, ferner zahlreichen Bacillen und Splittern.

Thier XII, Gewicht 1500 g. Am 27. 12. Pneumothorax links 35 ccm, nachher intravenös inficirt. Weitere Einblasungen am 29. 12. 43 ccm, am 31. 12. 39 ccm, am 1. 1. 37 ccm, am 3. 1. 40 ccm, am 5. 1. 29 ccm, am 7. 1. 35 ccm, am 9. 1. 38 ccm, am 11. 1. 40 ccm, sofort darauf Tod.

Obductionsbefund: Auch im rechten Pleuraraum geringer Pneumothorax, doch ist die rechte Lunge nicht wesentlich comprimirt, schwimmt; die linke Lunge gut comprimirt, sinkt im Wasser unter. Im Mediastinum keine Verletzung sichtbar. Linke Lunge 2,73 g. — Rechte Lunge 7,93 g, auf keiner Seite Tuberculose zu sehen.

Mikroskopischer Befund: Beide Lungen durchsetzt von miliaren, frischen Epitheloidtuberkeln ohne Verkäsung mit reichlichen Bacillen. In den Bronchien beiderseits wenig Sputum. Pleura nirgends verdickt, Vermehrung des Bindegewebes nicht vorhanden.

Thier XV, 750 g schwer, am 27. 12. intravenöse Infection. Am 18. 1. Tod. Controlthier.

Obductionsbefund: Linke Lunge 5,40 g, rechte Lunge 7,10 g, in beiden Lungen schwere Miliartuberculose, im rechten Oberlappen einzelne grössere Knoten.

Mikroskopischer Befund: Beide Lungen durchsetzt von miliaren, theilweise verkästen Tuberkeln, kein auffallendes Bindegewebe, Pleura an beiden Lungen zart. Tuberkel stellenweise dicht unter der Pleura. Zahlreiche Bacillen in den frischen und in den verkästen Tuberkeln.

Die Kaninchen Nr. XIV und XVI gingen sofort nach der Infection zu Grunde.

IV. Versuchsreihe mit Bacillus bovinus.

Die Thiere der 4. Reihe (C) wurden wieder mit Bacillus bovinus (je $^1/_2$ ccm einer Emulsion) inficirt (46 ccm N).

Kaninchen IV, 2220 g schwer, Pneumothorax am 3. 1. links, nachher Infection. Nachfüllungen: am 5. 1. 40 ccm, am 7. 1. 38 ccm, am 9. 1. 42 ccm, am 12. 1. 41 ccm, am 15. 1. 37 ccm, am 17. 1. 30 ccm. Bald nachher verendet.

Obductionsbefund: Linke Lunge (3,70 g) gut comprimirt, im Oberlappen ein tuberculöser Herd, rechte Lunge (6,65 g) ohne pathologischen Befund.

Mikroskopischer Befund: Beide Lungen normal, Pleuren zart, Bronchien leer. Die histologischen Schnitte waren auf der linken Seite nicht durch den tuberculösen Knoten geführt worden.

Thier X, Gewicht 1480 g, linksseitiger Pneumothorax am 3. 1. (50 ccm N), nachher Infection. Nachfüllungen von Stickstoff am 5. 1. 43 ccm, am 7. 1. 45 ccm, am 9. 1. 41 ccm, am 12. 1. 40 ccm, am 15. 1. 38 ccm, am 19. I. 42 ccm. Verendete am 20. 1.

Obductionsbefund: Linke Lunge (3,0 g) gut comprimirt, zeigt besonders im Unterlappen Tuberculose in grösseren Knoten, aber auch nach Art der miliaren Knötchen. Pleurale Verdickungen. In der rechten Lunge (9,12 g) keine Tuberculose sichtbar.

Mikroskopischer Befund: Links in Schnitten aus einem Knoten viele miliare Tuberkel mit Bacillen meist in Riesenzellen, keine Bindegewebsvermehrung, Pleura stellenweise verdickt, rechts kein pathologischer Befund.

Thier XVI, 2270 g schwer, am 3. 1. Pneumothorax rechts (45 ccm N), gleich nachher Infection. Nachfüllungen: am 5. 1. 32 ccm, am 7. 1. 38 ccm, am 9. 1. 41 ccm, am 12. 1. 40 ccm, am 15. 1. 35 ccm, am 19. 1. 30 ccm. 5 Minuten nachher Tod.

Obductionsbefund: Mediastinum stark nach links verdrängt. Linke Lunge (4,50 g): keine Tuberculose, rechte Lunge (2,94 g): im Ober-, Mittel- und Unterlappen spärlich kleine Herde.

Mikroskopischer Befund: Rechte Lunge comprimirt, Pleura etwas verdickt, sonst beiderseits anscheinend normale Verhältnisse. Die makroskopisch gesehenen Herde waren in den Schnitten offenbar nicht getroffen worden.

Alle diese Versuche ergeben übereinstimmend, dass der Pneumothorax das Auftreten der Tuberculose bei intravenöser Infection nicht zu verhindern vermag. Es zeigte sich sogar in den meisten Fällen, dass die Tuberculose in den comprimirten Lungen weiter vorgeschritten und ausgebreiteter war als in den anderen. Dabei zeigte sich, dass nach intravenöser Infection sehr oft auch eine ausgebreitete Phthise erfolgt. Auffallend ist auch in einzelnen Fällen das enorm frühzeitige Auftreten nachweisbarer tuberculöser Veränderungen. Es ist nicht unmöglich, dass die stärkere Ausbreitung des tuberculösen Processes in den comprimirten Lungen auf die schlechtere Resorption (Shingu, Rubel) in den Lungen zurückzuführen ist. Unsere Thiere lebten meist nicht sehr lange, doch



konnten wir auch bei den Thieren, die bis zu $3^1/_2$ Wochen lebten, eine bindegewebige Einkapselung der Herde nicht beobachten. Es war überhaupt in den comprimirten Lungen nur wenig Bindegewebswucherung zu bemerken, nur die Pleura war in fast allen Fällen an der Pneumothoraxseite deutlich verdickt, oft waren pleurale Adhäsionen zu constatiren. Bei der Elasticafärbung zeigte sich keine Veränderung der elastischen Fasern. Auffallend war in fast allen Fällen der grosse Gewichtsunterschied zwischen der comprimirten Lunge und der nicht comprimirten. Ohne diesbezüglich genauere Untersuchungen gemacht zu haben, möchten auch wir in diesen Fällen den geringeren Blutgehalt der comprimirten Lunge dafür verantwortlich machen, wie es Bruns bei nicht inficirten nachwies. Das grössere Normalgewicht der rechten Lunge muss bei diesen Vergleichen natürlich immer berücksichtigt werden.

Die vollständige Compression der Lunge war also nicht im Stande, das Auftreten schwerer Tuberculose nach intravenöser Infection zu verhüten. Die Idee, dass die Compression der Lunge die Lebensbedingungen des Tuberkelbacillus soweit erschwere, dass sie eine Erkrankung unmöglich mache, wurde durch die thatsächlichen Beobachtungen nicht bestätigt.

Von wesentlicher Wichtigkeit für unser Grundthema erschien uns jetzt die Frage, ob die Verhinderung der Aspiration, die durch die Compression der Lunge herbeigeführt werden soll, soweit wirksam wäre, dass sie im Stande wäre, bei trachealer Infection die Erkrankung der comprimirten Lunge zu verhindern oder wenigstens zu mildern. Zur Beantwortung dieser Frage inficirten wir eine Reihe von Thieren nach Anlegung eines completen Pneumothorax durch Injection eines halben Cubikcentimeters einer Bacillenemulsion in die Trachea (nach Blosslegung derselben). Zur Infection verwendeten wir so wie bei den venösen Infectionen Bovinus- und Humanusstämme. Die Resultate ergeben folgende Protokolle:

Versuche mit trachealer Infection.

I. Versuchsreihe (Bacillus bovinus).

Thier IIIA, Gewicht 1895 g, am 7. 11 rechts 40 ccm N, nachher tracheale Infection. Füllungen: am 8. 11. 57 ccm, am 10. 11. 58 ccm, am 12. 11. 48 ccm, am 15. 11. 50 ccm, am 17. 11. 35 ccm, am 19. 11. 40 ccm, am 21. 11. 50 ccm, am 24. 11. 52 ccm, am 26. 11. 55 ccm, am 29. 11. 35 ccm, am 2. 12. 35 ccm, am 4. 12. 40 ccm, am 6. 12. 40 ccm, am 8. 12. 36 ccm. Am 9. 12. Tod.

Obductionsbefund: Rechte Lunge (3,93 g schwer): starke Compression, grosser tuberculöser Knoten im Mittellappen, Verdickung der Pleura. Linke Lunge (5,47 g) zeigt keine Tuberculose. Emphysem des Mediastinums.

Mikroskopischer Befund: Rechte Lunge: in dem grossen Knoten diffuse Tuberculose mit Verkäsung und zahlreichen Bacillen, Bronchien mässig gefüllt, Bindegewebe nicht vermehrt, Pleura stark verdickt. Linke Lunge: Emphysem, keine Tuberculose.

Thier IVA, 2250 g schwer, am 7. 11. Pneumothorax links 50 ccm, am 8. 11. 39 ccm, am 10. 11. 42 ccm, am 12. 11. 39 ccm, am 15. 11. 45 ccm, am 17. 11. 36 ccm, am 19. 11. 40 ccm, am 21. 11. 43 ccm, am 24. 11. 43 ccm, am 26. 11. 47 ccm, am 29. 11. 52 ccm, am 2. 12. 35 ccm, am 4. 12. 38 ccm, am 6. 12. 40 ccm, am 8. 12. 36 ccm, am 10. 12. 38 ccm und Tod.

Obductionsbefund: Linke Lunge (3,37 g): im Unterlappen ein kleines



Knötchen. Mikroskopisch nichts Abnormes. Rechte Lunge makroskopisch und mikroskopisch normal.

Thier V, Controle, Gewicht 1930 g, am 7. 11. Infection intratracheal. Erst am 19. 1. wurde links ein Pneumothorax angelegt (57 ccm). Nachfüllungen: am 21. 1., 24. 1., 26. 1., 29. 1., 2. 2., 4. 2., 6. 2., 8. 2., 10. 2., 13. 2., 16. 2., 19. 2. Verendete am 20. 2.

Obductionsbefund: Linke Lunge 7,22 g, rechte Lunge 10,62 g schwer. Beiderseits schwere Infiltration, rechts schwerer als links, besonders stark im rechten Unter- und Mittellappen. Pleuraverlötungen und Pleuraverdickungen an der linken Lunge.

Mikroskopischer Befund: In beiden Lungen schwere Pneumonie, keine Tuberculose.

Thier XXI, 1400 g schwer, am 3. 1. rechts Pneumothorax (36 ccm N), nachher tracheale Infection. Nachfüllungen: am 5. 1. 35 ccm, am 7. 1. 32 ccm, am 9. 1. 28 ccm, am 12. 1. 31 ccm, am 15. 1. 34 ccm, am 19. 1. 32 ccm, am 22. 1. 36 ccm. Verendete am 24. 1.

Obductionsbefund: Rechte Lunge (5,12 g): starke Compression. Infiltration besonders stark im kleinen Anhangslappen. Pleura etwas verdickt. Linke Lunge (3,25 g) zeigt normale Verhältnisse.

Mikroskopischer Befund: Rechte Lunge: starke Anfüllung der Bronchien mit zelligem Inhalt sowohl im Anhangslappen als auch in den übrigen Lappen, doch nirgends sichere Zeichen von Tuberculose. Linke Lunge: normaler Befund.

Thier XXII, Gewicht 1450 g, am 3. 1. rechtsseitiger Pneumothorax. Nachfüllungen am 5. 1. 35 ccm, am 7. 1. 38 ccm, am 9. 1. 32 ccm, am 12. 1. 34 ccm, am 15. 1. 36 ccm, am 19. 1. 40 ccm, am 22. 1. 29 ccm, am 26. 1. 32 ccm, am 29. 1. 34 ccm, am 1. 2. 36 ccm, am 3. 2. 38 ccm, am 5. 2. 32 ccm, am 8. 2. 35 ccm. Sofort Exitus.

Obductionsbefund: Frische Blutung im rechten Pleuraraum mit vielen Coagulis. Verletzung des Herzens. Rechte Lunge (1,80 g) stark comprimirt, zahlreiche tuberculöse Knoten. Linke Lunge (3,70 g): zahlreiche tuberculöse Knoten, anscheinend weniger als rechts.

Mikroskopischer Befund: Rechte Lunge: zahlreiche verkäste Tuberkel, starke Verdickung der Pleura, keine Bindegewebsvermehrung, Bronchien leer. Linke Lunge: Emphysem, viele verkäste Tuberkel, Pleura zart, Bronchien leer.

Thier XIX, 910 g Gewicht, tracheale Infection. Controlthier. Verendet am 16. 2.

Obductionsbefund: Rechte Lunge 2,52 g, linke Lunge 2,15 g. In beiden Lungen vereinzelte kleine tuberculöse Knötchen.

Mikroskopischer Befund: Rechte Lunge: neben einer Lymphdrüse Riesenzellen, leichte Verkäsung in der Umgebung, Bacillen, keine Pleuraverdickung, keine Bindegewebsvermehrung. Linke Lunge: keine Tuberculose, Bronchien etwas gefüllt, keine Pleuraverdickung, keine Bindegewebsvermehrung.

II. Versuchsreihe mit Bacillus humanus.

Thier II (B), 2350 g Gewicht, rechts Pneumothorax am 27. 12. mit 54 ccm N. Nachfüllungen am 29. 12. 50 ccm, am 31. 12. 38 ccm, am 1. 1. 40 ccm, am 3. 1. 46 ccm, am 5. 1. 38 ccm, am 7. 1. 41 ccm, am 9. 1. 40 ccm. Weitere Nachfüllungen am 11. 1., 13. 1., 17. 1., 20. 1., 23. 1., 26. 1., 29. 1., 1. 2., 5. 2., 8. 2., 11. 2., 14. 2., 17. 2., 20. 2., 23. 2. Wurde erst am 5. 3. getödtet.

Obductionsbefund: Linke Lunge (5,90 g): kleine tuberculöse Knoten, rechte Lunge (17,60 g) weist schwerste käsige Pneumonie auf.

Mikroskopischer Befund: Rechte Lunge: schwere käsige Pneumonie, zahlreiche, fast ganz verkäste Tuberkel, Bronchien gefüllt, zahlreiche Bacillen, deutliche Bindegewebswucherung um die Bronchien, von der verdickten Pleura aus ins Lungengewebe ziehend. Linke Lunge: einzelne verkäste Tuberkel mit Bacillen, leichte Pleuraverdickung.



Thier III (B), 2270 g schwer, rechts Pneumothorax am 27. 12. mit 56 ccm N. Nachfüllungen am 29.12. 46 ccm, am 31.12. 42 ccm, am 1.1. 38 ccm, am 3.1. 41 ccm, am 7. 1. 40 ccm, am 10. 1. 42 ccm.

Obductionsbefund: Starke Vorwölbung der rechten Zwerchfellhälfte gegen das Abdomen und des Mediastinums nach links. Rechte Lunge (5,77 g): schwere Tuberculose in allen Lappen, linke Lunge (7,44 g): nur im unteren Theil des Oberlappens tuberculöse Knoten.

Mikroskopischer Befund: Rechte Lunge: diffuses tuberculöses Gewebe mit Riesenzellen und Tuberkelbacillen, daneben einzelne abgegrenzte Tuberkel mit Verkäsung, keine deutliche Bindegewebsvermehrung, Pleura verdickt. In den Bronchien spärlicher Inhalt. — In der linken Lunge ein grosser Knoten, bestehend aus verkästen Tuberkeln, Pleura wenig verdickt, keine Bindegewebsvermehrung. In den Bronchien wenig Inhalt.

Thier VII (B), 2130 g schwer, am 27.12. wurden 50 ccm Stickstoff in den rechten Pleuraraum injicirt, nachher inficirt. Nachfüllungen am 29. 12. 50 ccm, am 31. 12. 47 ccm, am 1.1. 40 ccm, am 3.1. 35 ccm. am 7.1. 37 ccm, am 10.1. 40 ccm, am 13.1. 43 ccm, am 17. 1. 41 ccm, am 20 1. 38 ccm, am 23. 1. 37 ccm, am 26. 1. 35 ccm, am 29. 1. 33 ccm, am 1. 2. 32 ccm. Verendet am 3. 2.

Obductionsbefund: Rechte Lunge (9,92 g) gut comprimirt, schwere Tuberculose aller Lappen. Pleuraschwarten. — Linke Lunge (17,89 g) sehr gross, emphysematös, im Unterlappen taubeneigrosser harter Knoten, auch sonst schwere Tuberculose.

Mikroskopischer Befund: Rechte Lunge: zahlreiche confluirende Conglomerattuberkel mit weitgehender Verkäsung, alle Bronchien mit zelligem, bacillenhaltigem Inhalt gefüllt. Verdickung der Pleura, keine deutliche Bindegewebsvermehrung. — Linke Lunge ganz infiltrirt von confluirenden Tuberkeln mit Verkäsung. Bronchien gefüllt. Zahlreiche Bacillen in den Tuberkeln und im Bronchialinhalt. Keine deutliche Vermehrung des Bindegewebes. Pleura zart.

Thier VIII (B), 1800 g schwer. Linksseitiger Pneumothorax am 27. 12. mit 50 ccm N. Nachfüllungen am 29. 12. 50 ccm, am 31. 12. 42 ccm, am 1. 1. 48 ccm, am 3.1. 50 ccm, am 7.1. 51 ccm, am 10.1. 41 ccm, am 13.1. 48 ccm, am 17.1. 43 ccm, am 20. 1. 40 ccm, am 23. 1. 45 ccm. Tod.

Obductionsbefund: Linke Lunge (2,85 g) gut comprimirt, Adhäsionen mit dem Pericard. Tuberculose in beiden Lappen. — Rechte Lunge (8,42 g): schwerste käsige Pneumonie des Oberlappens, vereinzelte Knoten in den anderen Lappen.

Mikroskopischer Befund: Linke Lunge: vollständige Compression. Einzelne Tuberkel. Nicht ganz sichere Vermehrung des Bindegewebes um die Bronchien und Gefässe. Enorme Verdickung der Pleura. Grosse Menge von Bacillen in den Tuberkeln. Rechte Lunge: zahlreiche confluirende Conglomerattuberkel, enorme Menge von Bacillen.

Thier X (B), Gewicht 1620 g. Pneumothorax am 27. 12. rechts mit 52 ccm N. Nachfüllungen am 29.12. 40 ccm, am 31.12. 38 ccm, am 1.1. 44 ccm, am 4.1. verendet.

Obductionsbefund: Rechte Lunge (3,85 g): einzelne tuberculöse Knoten im Mittellappen. — Linke Lunge (5,10 g) ohne pathologischen Befund.

Mikroskopischer Befund: Keine Veränderungen.

Thier XIII (B), 1310 g schwer, Controle am 27. 12. tracheal inficirt. Verendet am 8. 2.

Obductionsbefund: Beiderseits grosse tuberculöse Knoten.

Mikroskopischer Befund: Zahlreiche Tuberkel in beiden Lungen. Keine Bindegewebsvermehrung. Keine Verdickung der Pleura.

Aus allen diesen Versuchen ergiebt sich, dass bei Kaninchen durch Compression der Lunge auch die Verbreitung einer Aspirationstuberculose nicht wesentlich beeinflusst wird. In den meisten Fällen war die Tuberculose (oft sehr schwerer Natur) auf beiden Seiten gleichmässig nach-

zuweisen; nur in wenigen Fällen war eine Bevorzugung der nicht comprimirten Seite zu erkennen. Andererseits war in anderen Fällen die comprimirte Seite stärker ergriffen. Es folgt daraus, dass selbst die vollständige Compression der Lunge, wie sie beim Menschen nur selten erreicht wird, auf die Ausbreitung des Processes nur wenig Einfluss hat. Auf den ersten Blick erscheint diese Thatsache ganz unverständlich, da der Wegfall der Aspiration eine Verbreitung der Bacillen unbedingt erschweren muss. Wenn man aber beim Menschen am Röntgenschirme die Lunge im Zustande stärkster Compression beobachtet, so sieht man, dass sie durchaus nicht vollständig ruhig steht, sondern respiratorische Grössenschwankungen zeigt, freilich nur in geringem Maasse. Da aber auch die Maasse der Lunge selbst klein geworden sind, so genügen offenbar die geringen Schwankungen, um eine Aspiration der Bacillen bis ins Lungengewebe zu ermöglichen. Eine stärkere Bindegewebsvermehrung konnten wir nur in einem unserer Fälle constatiren (Färbung nach van Gieson), trotzdem einzelne Thiere nach Anlegung des Pneumothorax mehr als 5 Wochen lebten. Es fand sich, wie bei den intravenös inficirten Thieren, meist nur mässige Verdickung der Pleura auf der comprimirten Seite. Die Elasticafärbung ergab durchwegs normale Verhältnisse.

Unsere beiden Versuchsreihen haben also ein absolut negatives Resultat ergeben. Wir konnten eine Beeinflussung der Tuberculose durch den Pneumothorax nicht nachweisen.

Die Aenderung der Beweglichkeit und Grösse der Lunge, ihrer Circulationsverhältnisse und ihres Luftgehaltes haben auf den beginnenden Process keinen Einfluss.

Da wir in unseren Versuchen, wie erwähnt, nur einmal eine wesentliche Bindegewebswucherung fanden, bleibt es noch fraglich, ob eine solche das Auftreten einer initialen Tuberculose beeinflusssn könnte. Die Ursache des Ausbleibens dieser Bindegewebsvermehrung dürfte darin gelegen sein, dass die Thiere der Phthise zu bald erlagen, so dass es nur zu den beschriebenen Veränderungen der Pleura kam.

Weitere Thierversuche, in denen wir derartige bindegewebige Veränderungen der Lungen durch längere Vorbehandlung mit dem Pneumothorax zu erzielen hoffen, sollen auf diese Frage Antwort geben. In wieweit das Resultat der mitgetheilten Thierversuche Einfluss auf die Indicationsstellung hat, soll anderwärts besprochen werden.

Die 3 in den Protokollen mitgetheilten Heilversuche an überzähligen Controlthieren ergaben kein wesentliches Resultat und wurden nur der Vollständigkeit wegen in die Protokolle einbezogen.

Wien, im März 1913.

Literatur.

Da erst vor kurzem in den Ergebnissen der inneren Medicin und Kinderheilkunde das ausgezeichnete Referat Forlanini's mit fast vollständigem Literaturverzeichniss erschienen st, sind in Folgendem nur die in vorliegender Abhandlung citirten Autoren verzeichnet.

Adams, Lancet. April 1887.
d'Arsonval, Thèse de Paris. 1877.



Auclaire, Arch. de méd. expérim. Bd. 12.
Bäumler, Deutsche med. Wochenschr. 1894.
Brauer, Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 7 und 17.
Brauer, Therapie der Gegenwart. 1908.
Brauer, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 12.
Brauer und Spengler, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 14 und 19.
Bruns, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 12.
Buckhardt, Deutsche med. Wochenschr. 1911.
Cloetta, Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. 1911. Bd. 65.
Deneke, Deutsche med. Wochenschr. 1911.
Daus, Therapie der Gegenwart. 1909.
Drasche, Wiener med. Wochenschr. 1899.
Forlanini, vide Verzeichniss der Arbeiten in Ergebnissen der inneren Medicin und Kinderheilkunde. Bd. 9.
Funke und Latschenberger, Arch. f. die gesamte Physiologie. 1877.
Galiard, La sémaine médicale. 1897.
Grätz, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 12.
Heger, Recherches sur la circulation du sang dans les poumons. Bruxelles 1880.
Heger und Spehl, Arch. de biologie II. 1881.
Heitler, Wiener med. Wochenschr. 1879.
de Jager, Arch. f. die gesammte Physiologie. Bd. 20, 27, 30, 33, 36, 39.
Kaufmann, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 23.
Klemperer, Berliner klin. Wochenschr. 1911.
Kistler, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 19.
Konselmann, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 10.
Lebert, Klinik der Brustkrankheiten. Bd. 2.
Lichtheim, Die Störungen des Lungenkreislaufes und ihr Einfluss auf den Blutdruck. Berlin 1876.
Meyerstein, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 20.
Morheim, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 3.
Murphy, Journal of Amer. Med. Assoc. 1898.
Pallasse, Presse médicale. 1909.
Poiseuille, C. r. de l'acad. de sciences. 1855. Bd. 41.
Quincke und Pfeifer, Arch. f. Anat. u. Physiologie. 1871.
Rubel, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 18.
Sackur, Virchow's Archiv, Bd. 150 und Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 29.
Sauerbruch, Mittheilungen aus den Grenzgebieten. Bd. 13.
Saugmann, Beihefte zur Med. Klinik. 1911.
Saugmann und Nansen, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 15.
Schmidt, A., Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 11.
Shingu, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 11.
Späth, Med. Corresp.-Blatt des Württemb. ärztl. Landesver. 1888.
Steinbach, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 9.
Toussaint, Thèse de Paris. 1880.
Tiegel, Münchener med. Wochenschr. 1911. No. 19.
Tigerstedt, Ergebnisse der Physiologie. Bd. II, 2.
Warneke, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 16.
Wellmann, Münchner med. Wochenschr. 1908.
Wellmann, Beiträge zur Klinik der Tuberculose. Bd. 18.
Westenhoeffer, Therapie der Gegenwart. 1906.
Zuntz, Arch. der gesammten Physiologie. Bd. 17.



XXVI.

Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Wien.

Die experimentelle Analyse der Salvarsanwirkung.
(Beitrag zur Indicationsstellung des Salvarsans.)

Von

Priv.-Doc. Dr. **Friedrich Luithlen** (Wien).

(Hierzu Tafeln XIV und XV.)

In dieser Arbeit wird der Versuch gemacht, folgende zwei Fragen zu beantworten:

1. Wirkt Salvarsan in gleicher Weise auf den Organismus wie Arsenik?
2. Hat Salvarsan bei richtiger Dosirung und Anwendungsweise schädliche Nebenwirkungen, oder treten diese nur unter besonderen, noch unbekannten Verhältnissen auf?

Die erste Frage habe ich in verschiedener Weise zu beantworten versucht.

Zuerst sei die Toxicität des Salvarsans in Hinsicht auf den Arsenikgehalt besprochen. Die Giftwirkung dieses Mittels entspricht nicht der darin enthaltenen Menge Arsenik, sondern ist eine wesentlich geringere. Dies wurde schon von Kochmann (Münch. med. Wochenschr. 1912, H. 1) bei seinen toxikologischen Versuchen an Hund und Kaninchen festgestellt. Er fand, dass bei Verabreichung des Salvarsans 34 mg Arsen die letale Dosis für Kaninchen darstelle, während bei Kalium arsenicosum der Tod schon bei 4,56—5,3 mg eintrete, einer ungefähr 7,5 Mal kleineren Gabe. Als tödtliche Dosis des Salvarsans ist hierbei 0,1 g pro Kilo angenommen.

Ich habe ähnliche Versuche angestellt, deren Resultate mit den Befunden Kochmann's recht gut übereinstimmen.

Kaninchen No. 37, Körpergewicht 1600 g, erhält am 22. X. 12 0,045 Natrium arsenicosum in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös; entspricht 28 mg pro Kilo.

Kaninchen No. 27, Körpergewicht 1400 g, erhält am 22. X. 12 0,042 Natrium arsenicosum intravenös in der nämlichen Weise; entpricht 30 mg pro Kilo.

Kaninchen No. 5, Körpergewicht 1950 g, erhält am 22. X. 12 0,45 Natrium arsenicosum intravenös in der gleichen Weise; entspricht 24 mg Natrium arsenicosum pro Kilo.

Alle drei Thiere starben unmittelbar nach der Injection, längstens innerhalb 10 Minuten unter den Erscheinungen erschwerter Athmung, exspiratorischer Dyspnoe, Krämpfen.



30 mg Natrium arsenicosum enthalten ungefähr die gleiche Menge Arsenik wie 40 mg Salvarsan (30 mg Natrium arsenicosum enthalten 13,2 mg As, 40 mg Salvarsan 13,7 mg As). Die Kaninchen vertragen eine Dosis von 40 mg Salvarsan pro Kilo ohne irgendwie Schaden zu leiden. Die tödtliche Dosis ist nach Kochmann 100 mg pro Kilo, 34 mg Arsenik enthaltend, nach Hoke und Rihl 200 mg (Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1911). Bei Reichung von Natrium arsenicosum genügen bereits 10 mg Arsenik, um in kürzester Zeit den Tod eines Kaninchens herbeizuführen, während bei Salvarsan die 3—4 fache Menge nothwendig ist.

Gleichartige Befunde erhält man bei Versuchen an weissen Mäusen.

Bei durchschnittlichem Körpergewichte von 20 g ist die tödtliche Dosis für Salvarsan 4 mg, 1,37 mg As enthaltend; für Natrium arsenicosum ist sie unter den gleichen Bedingungen 1 mg, 0,44 mg As enthaltend.

Sowohl die Versuche an Kaninchen als an weissen Mäusen ergeben, dass Salvarsan, auf seinen Gehalt an Arsenik bezogen, 3—4 Mal weniger giftig ist als das Natrium arsenicosum.

Zu erwähnen ist hierzu noch, dass diese Dosen für die alkalischen intravenösen Injectionen gelten.

Wesentlich anders verhalten sich in Bezug auf Toxicität die sauren Salvarsanlösungen. Schon Hering (1910) giebt als tödtliche Dosis für die saure Lösung für Kaninchen 5 mg, für Hunde 20 mg pro Kilo Körpergewicht an, warnt auf Grund seiner Untersuchungen vor der Anwendung der sauren Lösungen beim Menschen, hebt hervor, dass Kaninchen die 20 fache, Hunde die 10 fache Menge Salvarsan in alkalischer Lösung vertragen. Seine Angaben stimmen mit meinen Untersuchungen über die letale Dosis bei Verwendung saurer Salvarsanlösungen überein.

In weiteren Versuchen habe ich die Dosis tolerata des Natrium arsenicosum für Kaninchen und weisse Mäuse ermittelt und mit der noch unschädlichen des Salvarsans in Bezug auf den As-Gehalt verglichen.

Kaninchen No. 90, Körpergewicht 1550 g, erhält am 28. X. 12 0,015 Natrium arsenicosum intravenös in 0,9 proc. NaCl-Lösung; entspricht 10 mg pro Kilo.

Kaninchen No. 45, Körpergewicht 1700 g, erhält am 28. X. 12 in der gleichen Weise 0,015 Natrium arsenicosum; entspricht 8,8 mg pro Kilo.

Beide Thiere zeigten unmittelbar nach der Injection fibrilläre Muskelzuckungen in der Art, dass man beim Halten des Thieres das Gefühl hatte faradisirt zu werden. Das mit der stärkeren Dosis behandelte Kaninchen starb in der nächsten Nacht, während das andere die Vergiftung überstand, sich vollständig erholte.

Da 0,01 Natrium arsenicosum 4,4 mg As, 0,0088 Natrium arsenicosum 3,8 mg As enthalten, liegt die Dosis tolerata für Natrium arsenicosum beim Kaninchen unter 4 mg Arsenik pro Kilo.

Weisse Mäuse vertragen bei durchschnittlichem Körpergewichte von 20 g intravenös 0,2 bis höchstens 0,25 mg Natrium arsenicosum (0,1 mg As enthaltend) gut.

Während Kaninchen Salvarsan in Gaben von 4 cg (13,6 mg As enthaltend), ja 6 cg (20,5 mg As enthaltend) pro Kilo Körpergewicht berechnet, schadlos vertragen, genügt der 4.—5. Theil des in diesen Dosen



enthaltenen Arseniks, als Natrium arsenicosum zugeführt, um Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. Bei weissen Mäusen ist der Unterschied noch grösser. Die Dosis tolerata für Salvarsan in alkalischer Lösung sind 3 mg bei ca. 20 g Körpergewicht; sie enthalten 1 mg As. Bei Zufuhr von Natrium arsenicosum vertragen die Mäuse bei gleichem Körpergewichte nur 0,1 mg As, also nur den 10. Theil.

Nach diesen Befunden entspricht die Toxicität des Salvarsans nicht dem in diesem Körper enthaltenen Arsenik.

Anschliessend an die Toxicität ist die Verschiedenheit der Wirkung der beiden Mittel, des Salvarsans und des Arseniks, auf die Körpertemperatur zu besprechen. Ich werde in dieser Arbeit nicht näher auf die Frage des „Salvarsanfiebers" eingehen, da ich das Thema in einer eigenen Abhandlung behandelt habe[1]). An dieser Stelle will ich nur den Unterschied in der Wirkung der beiden Medicamente hervorheben.

Salvarsan macht unter Umständen Steigerung der Körpertemperatur, Arsenik zeigt diese Wirkung nicht in gleicher Weise. Grosse Dosen des Arseniks führen zu Temperaturabfall. In meinen Versuchen fand ich, dass 10 mg Natrium arsenicosum pro Kilo beim Kaninchen innerhalb 12 Stunden zu Temperaturabfall bis 36 °, dabei zum Tode führten. 4 mg pro Kilo bewirkten vorübergehende Erniedrigung, 2 mg pro Kilo keine bemerkenswerthe Aenderung der Körpertemperatur. Die Angabe, dass ganz kleine Dosen von Natrium arsenicosum, 0,1—0,3 mg Arsenik pro Kilo Fieber bewirken (Heubner), kann ich bestätigen. Ich bespreche diese Frage noch in der Arbeit über das Salvarsanfieber ausführlicher.

Es besteht ein grosser Unterschied in der Wirkung der beiden Mittel auf die Körpertemperatur. Würde es sich beim Salvarsan um eine Arsenikwirkung handeln, so müsste eine Herabsetzung der Körpertemperatur eintreten. Dagegen zeigen 40 mg Salvarsan (13,6 mg As enthaltend) keine Einwirkung auf die Temperatur, während 4 mg Natrium arsenicosum (1,76 mg As enthaltend) bereits eine Herabsetzung der Temperatur bewirken.

Auch höhere Dosen des Salvarsans führen, wenn sie nicht Collaps oder Tod bedingen, nicht zur Herabsetzung der Körpertemperatur. Es handelt sich also nicht um eine geringere Wirkung des im Salvarsan enthaltenen Arseniks, sondern um eine überhaupt vom Arsenik ganz abweichende Wirkung.

Weiterhin verhalten sich Salvarsan und Arsenik auch verschieden in ihrer Wirkung auf das Gewebe, indem Salvarsan viel stärker entzündungserregend wirkt. Dies ergiebt sich sowohl aus den Thierversuchen als aus den Beobachtungen am Menschen. Injicirt man, wie ich es gethan, Kaninchen in die Ohrvene, so misslingt, besonders im Anfange so lange man die Technik nicht vollständig beherrscht, recht häufig eine Injection in der Art, dass einige Tropfen in das Gewebe kommen. Es tritt eine Schwellung, Röthung der infiltrirten Gewebspartie ein, dann kommt es zur Mumification, zum Absterben dieser, schliesslich fällt sie aus. Die Kaninchen weisen dann am Rande der Ohren, entsprechend der Injection, halbkreisförmige, rundliche Defecte auf. Dabei scheinen

1) Wiener klin. Wochenschr. 1913.



solch fehlerhafte Injectionen sehr schmerzhaft zu sein, die Thiere schreien in dem Momente, in dem etwas von der Injectionsflüssigkeit in das Gewebe kommt.

Aehnliches beobachten wir bei den Salvarsaninjectionen am Menschen. Als wir noch intramusculär injicirten, hatten die Leute unerträgliche Schmerzen, die durch nichts zu beheben waren; dabei führen die Salvarsaninjectionen in das Gewebe, wie durch zahlreiche Befunde erwiesen ist, zum Gewebszerfall an der Injectionsstelle. So beschreibt neuestens Tommasi (Giorn. ital. d. mal. ven. e de la pelle. 1912) Massennekrose der Gewebe an allen Stellen, an denen Salvarsan zur Einwirkung kam.

Bei Injection von Arsenik beobachtet man weder beim Menschen noch beim Thiere einen solchen Gewebszerfall. Auch bedingen Arsenikinjectionen, wie die alltägliche Erfahrung lehrt, nie stärkere Schmerzen.

Wie Thierversuche, die ich angestellt habe, ergeben, hängt die zerstörende Wirkung des Salvarsans auf das Gewebe auch nicht von der stärkeren Concentration der zur Verwendung gelangenden Salvarsanlösungen ab, sondern auch bei gleicher Stärke der Lösung wirkt Salvarsan viel stärker entzündungserregend und das Gewebe zerstörend als Arsenik.

Die Verschiedenheit der Wirkung des Salvarsans und des Arseniks auf das Gewebe tritt in der nächsten Versuchsreihe noch deutlicher zu Tage. Ich habe die beiden Mittel am Trendelenburg'schen Froschpräparate geprüft. Bei dieser Methode wird die Flüssigkeit, deren Wirkung auf das Gewebe, die Gefässe man prüfen will, durch einen decapitirten Frosch in der Art durchgeleitet, dass man durch eine in die Aorta eingebundene Canüle die Flüssigkeit in den Körper einströmen, durch eine in die grosse Körpervene eingebundene Canüle abtropfen lässt. Aus der Tropfenzahl in einer bestimmten Zeit kann man schliessen, ob sich die Gefässe erweitern — Vermehrung der Tropfen, oder verengern — Verminderung der Tropfenzahl. Zuerst muss das Präparat eingestellt werden, d. h. die Tropfenzahl in der Minute muss für jene Flüssigkeit, in der die zu prüfenden Mittel gelöst sind, constant werden, was gewöhnlich in einigen Minuten erreicht ist. Dann erst lässt man die zur Prüfung gelangenden Mittel, in der ausgeprobten Flüssigkeit gelöst, durchfliessen, zählt die Tropfen in der Minute. Als Lösungsmittel habe ich 0,9 proc. NaCl-Lösung und Ringerlösung verwendet. Das Salvarsan wurde in 0,01—0,02 proz. Lösung, das Natrium arsenicosum in 0,0075, 0,015 und 0,03 proc. Lösung verwendet. Bei den Lösungen wurde auch stets der Gehalt an Säure oder Alkali in der Art berücksichtigt, dass die Lösungsflüssigkeit, Kochsalz- oder Ringerlösung, auch mit genau demselben Gehalte an Alkali oder Säure versetzt und geprüft wurde, den die Lösung der Mittel aufwies. Die Versuche wurden graphisch dargestellt, so dass man alles den Tafeln entnehmen kann.

Versuch 1. Salvarsan, in alkalischer Lösung, bewirkt Sinken der Tropfenzahl, also Contraction der Gefässe (Curve 1).

Versuch 2. Der Zusatz von Natronlauge, in der gleichen Menge wie im Salvarsan enthalten, bewirkt auch ein Sinken der Tropfenzahl. Nach Einstellung auf eine bestimmte Tropfenzahl bewirkt die Zuführung



von alkalischem Salvarsan ein nochmaliges Sinken, eine noch stärkere Contraction der Gefässe, stellt sich dann aber auf eine constante Zahl ein (Curve 2).

Die beiden Versuche zeigen, dass Salvarsan in alkalischer Lösung eine Contraction der Gefässe bewirkt. Diese ist zum Theil durch den Gehalt an Alkali bedingt, doch führt Salvarsan auch dann noch zu noch stärkerer Zusammenziehung der Gefässe.

Versuch 3. Salvarsan in saurer Lösung bewirkt Sinken der Tropfenzahl, also Contraction der Gefässe, die durch Auswaschen mit Kochsalzlösung nicht gleich wieder aufgehoben wird (Curve 3).

Versuch 4. Säurezusatz in der gleichen Menge, wie in der sauren Salvarsanlösung enthalten ist, führt zu leichter Erweiterung der Gefässe; Salvarsan bewirkt starke Zusammenziehung, die durch Zufuhr saurer Kochsalzlösung theilweise behebbar ist (Curve 4).

Die beiden Versuche zeigen, dass Salvarsan als solches eine Contraction der Gefässe bewirkt. Säure führt zur Erweiterung dieser, die durch Salvarsan aber aufgehoben wird.

Versuch 5. Natrium arsenicosum führt trotz alkalischer Reaction zu Erweiterung der Gefässe. Die Wirkung des Natrium arsenicosum ist um so grösser, je höher die Concentration der Lösung ist (Curve 5).

Versuch 6. Die durch Alkalizusatz bewirkte Zusammenziehung der Gefässe wird durch Natrium arsenicosum aufgehoben (Curve 6).

Versuch 7. Die durch Natrium arsenicosum bewirkte Erweiterung der Gefässe wird durch Salvarsan rasch aufgehoben (Curve 7).

Die Versuche ergeben, dass Natrium arsenicosum Erweiterung der Gefässe bewirkt, trotz alkalischer Reaction, und dass Salvarsan auch dann noch eine Contraction der Gefässe bedingen kann.

Die Versuche ergeben Folgendes:

Alkali bewirkt Gefässzusammenziehung, Säure Gefässerweiterung. Salvarsan bewirkt, unabhängig von der Reaction der Lösung, am Froschpräparate Zusammenziehung der Gefässe, während Arsenik an dem nämlichen Versuchsobjecte Erweiterung der Gefässe bedingt.

Dieser Befund ist deshalb von Werth, weil er ebenfalls beweist, dass die acute Wirkung des Salvarsans auf Wirbelthiere nicht auf dem Gehalte des Mittels an Arsenik allein beruhen kann, dass die Wirkung des Salvarsans nicht mit der des Arseniks gleich ist.

Weiterhin seien an dieser Stelle noch von mir angestellte Untersuchungen über Wirkung des Salvarsans auf Blutdruck und Athmung, sowie onkometrische Untersuchungen am Herzen, Darm und Bein angeführt.

Der Blutdruck wurde aus der Carotis registrirt, die Athembewegungen des spontan athmenden Thieres wurden von einer in die Trachea eingebundenen Canüle durch eine Marey'sche Trommel auf das Kymographion übertragen. Die onkometrischen Untersuchungen wurden in der allgemein üblichen Weise ausgeführt.



Versuch Nr. 1. Blutdruck und Athmung am Kymographion.

Kaninchen, Körpergewicht 2000 g. Blutdruck bei Beginn des Versuches 118 mm.

10 Uhr. Injection von 4 cg alkalischen Salvarsans (2 cg pro Kilogramm) in 2 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die freigelegte Vena jugularis externa. Infusionsdauer $1^1/_2$ Minuten. Der Blutdruck sinkt unmittelbar nach der Injection auf 102 mm, die Regelmässigkeit der Athmung weist nur einzelne Schwankungen auf.

10 Uhr 1 Min. 8 cg alkalisches Salvarsan (4 cg pro Kilogramm) in 4 ccm Lösung. Infusionsdauer 2 Min. Blutdruck unmittelbar nach der Injection 94 mm, Athmung bis auf einzelne Schwankungen nicht verändert, nicht verkleinert.

10 Uhr 10 Min. Nochmals 8 cg alkalisches Salvarsan in der nämlichen Weise. Infusionsdauer $1^1/_2$ Min. Der Blutdruck sinkt sofort auf 70 mm, erholt sich aber rasch wieder auf 80 mm. Bei diesen wiederholten Injectionen tritt Verkleinerung der von Anfang des Versuches an bestehenden Blutdruckschwankungen, der Traube-Hering-schen Wellen auf.

10 Uhr 15 Min. Nochmals 8 cg alkalisches Salvarsan in der nämlichen Weise. Infusionsdauer $1^1/_4$ Min. Der Blutdruck sinkt nicht weiter, bleibt auf 80 mm. Dagegen verschwinden die Wellen der Blutdruckcurve, die Pulse werden sehr klein.

10 Uhr 21 Min. Der Blutdruck steht noch immer auf 80 mm. Die Curve ist ganz gleichmässig, weist sehr kleine Pulse auf. Die Athmung ist auch im Vergleiche mit dem Beginne des Versuches nicht verkleinert, zeigt nur einzelne plötzliche Schwankungen. Versuch abgebrochen.

Das Thier hat im ganzen 28 cg alkalisches Salvarsan (14 cg pro Kilogramm) erhalten.

Versuch Nr. 2. Blutdruck und Athmung am Kymographion.

Kaninchen, Körpergewicht 1850 g. Blutdruck bei Beginn des Versuches 128 mm.

9 Uhr. Injection von 11 mg sauren Salvarsans (6 mg pro Kilogramm) in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die Ohrvene. Infusionsdauer 1 Min.

Der Blutdruck sinkt in der ersten Minute auf 112 mm, nach 2 Min. auf 108 mm. Die Athmung zeigt um $^1/_4$ kleinere Ausschläge.

9 Uhr 10 Min. Blutdruck 98 mm, die Athemausschläge werden immer kleiner.

9 Uhr 16 Min. Nochmals Injection von 11 mg sauren Salvarsans in der nämlichen Weise. Der Blutdruck sinkt unmittelbar nach der Injection von 94 mm auf 86 mm, erholt sich aber gleich wieder auf die frühere Höhe. Die Athmung zeigt auf die neuerliche Infusion keine Veränderung. Im weiteren Verlaufe des Versuches wird die Athmung immer kleiner, der Blutdruck sinkt nicht weiter herab.

9 Uhr 53 Min. Am Ende des Versuches Blutdruck 92 mm, die Athmung weist gegen den Beginn des Versuches Ausschläge auf, die kaum den 5. Theil der ursprünglichen Grösse erreichen. Die Pulse der Blutdruckcurve sind nur halb so gross als im Beginne.

Das Thier erhielt 22 mg saures Salvarsan (12 mg pro Kilogramm).

Versuch Nr. 3. Blutdruck und Athmung am Kymographion.

Kaninchen, Körpergewicht 2300 g. Blutdruck bei Beginn des Versuches 140 mm.

11 Uhr. Injection von 3 cg sauren Salvarsans (13 mg pro Kilogramm) in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die Ohrvene. Infusionsdauer 1 Min.

11 Uhr 2 Min. Der Blutdruck sinkt auf 130 mm, die Athmung zeigt unmittelbar nach der Injection etwa um $^1/_3$ grössere Ausschläge als vorher.

11 Uhr 12 Min. Athmung zeigt dieselbe Grösse wie im Beginne des Versuches.

11 Uhr 16 Min. Blutdruck 118 mm.

11 Uhr 20 Min. Blutdruck 110 mm, Athmung $^1/_3$ kleiner als zu Beginn des Versuches.



11 Uhr 29 Min. Injection von 1,5 cg sauren Salvarsans (6,5 mg pro Kilogramm) in 5 ccm in die Ohrvene. Blutdruck 110 mm. Das Thier wird sofort unruhig, bekommt leichte, sich in Abständen von $^1/_2$ Min. wiederholende Krämpfe, die sich auch in den Schwankungen des Blutdruckes und der Athmung ausdrücken. Keine weiteren Veränderungen des Blutdrucks, Athmung klein. Die Pulse der Blutdruckcurve werden gegen das Ende des Versuches kleiner. Versuch 11 Uhr 38 Min. abgebrochen.

Versuch No. 4. Herzonkometrie[1]).

Katze, Körpergewicht 3100.g, decerebrirt. Blutdruck bei Beginn des Versuches 62 mm, die Herzcurve schreibt 150 mm über der Abscisse.

9 Uhr. Injection von 2 cg alkalischen Salvarsans (6,5 mg pro Kilo) in 2 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Infusionsdauer 5 Sec. Keine Veränderung.

9 Uhr 1 Min. Nochmals 2 cg alkalisches Salvarsan in der nämlichen Weise. Blutdruck 58 mm, Herzcurve schreibt 156 mm über Abscisse.

9 Uhr 3 Min. Injection von 8 cg alkalischen Salvarsans in 8 ccm in der nämlichen Weise. Infusionsdauer 1 Min. 10 Sec. Unmittelbar nach der Injection sinkt der Blutdruck auf 26 mm, die Herzcurve steigt auf 178 mm. Beide Curven kehren innerhalb der nächsten 2 Min. fast zur früheren Höhe zurück; Blutdruck auf 54 mm, Herzcurve auf 165 mm.

9 Uhr 8 Min. Injection von Natronlauge (2 ccm einer Lösung von 20—15 proc. Natronlauge auf 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung. Die Menge entspricht ungefähr der bei Lösung von 5 cg Salvarsan verwendeten Natronlauge.) Im Momente der Injection sinkt der Blutdruck, steigt aber dann auf 84 mm. Die Herzcurve steigt zuerst, dann geht sie auf 145 mm herab. Beide Curven laufen zusammen.

9 Uhr 9 Min. Beide Curven horizontal. Blutdruck 68 mm, Herzcurve 158 mm, über der Abscisse.

9 Uhr 14 Min. Injection von 8 cg alkalischen Salvarsans in der nämlichen Weise wie die früheren Male. Infusionsdauer 1 Min. Noch während der Injection steigt die Herzcurve in die Höhe, bis auf 188 mm über der Abscisse, der Blutdruck sinkt langsam ab, es tritt der Tod ein. Das Thier hat 20 cg alkalisches Salvarsan (6,5 cg pro Kilo) erhalten.

Versuch No. 5. Herzonkometrie. (Curve No. 8.)

Kaninchen, Körpergewicht 3550 g, decerebrirt. Blutdruck bei Beginn des Versuches 58 mm, die Herzcurve schreibt 104 mm über der Abscisse.

9 Uhr 30 Min. Injection von 5 mg sauren Salvarsans in 1 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Infusionsdauer 30 Sec. Es tritt keine starke Veränderung ein; das Herz schlägt eher etwas rascher, die Herzcurve schreibt 98 mm über der Abscisse, der Blutdruck beträgt 62 mm.

9 Uhr 34 Min. Injection von 1 cg sauren Salvarsans (2,8 mg pro Kilo) in 1 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Die Herzcurve steigt rasch in die Höhe, schreibt auf 163 mm über der Abscisse. Der Blutdruck schwankt ein wenig, sinkt auf einen Moment bis 56 mm, steigt aber sofort wieder auf die frühere Höhe von 62 mm, auf der er auch verbleibt. Doch werden die Pulse wesentlich kleiner. Die Herzcurve kehrt nicht mehr zur Norm zurück, wenn sie auch langsam sinkt. Während sie im Anfange des Versuches 104 mm, nach der ersten Injection 98 mm über der Abscisse schrieb, geht sie nur mehr bis 129 mm zurück.

9 Uhr 42 Min. tritt ohne vorhergehende Veränderungen an beiden Curven unter Krämpfen plötzlich der Tod ein.

Das Thier erhielt 15 mg saures Salvarsan (4,25 mg pro Kilo).

1) Die in Millimetern angegebenen Ordinaten der Onkometercurven sind nur relative Werthe. Es wurde jedoch in allen diesbezüglichen Versuchen dasselbe Onkometer, derselbe Piston-Recorder und dieselbe Hebelvergrösserung verwendet.



Versuch No. 6. Herzonkometrie.

Kaninchen, Körpergewicht 2900 g, decerebrirt. Blutdruck bei Beginn des Versuches 58 mm, Herzcurve schreibt 114 mm über der Abscisse.

10 Uhr 30 Min. Injection von 1 cg sauren Salvarsans (3,4 mg pro Kilo) in 1 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die Vena femoralis. Infusionsdauer 30 Sec. Der Blutdruck wird kaum erniedrigt, 56 mm, die Herzcurve schreibt 118 mm über der Abscisse.

10 Uhr 33 Min. Injection von 2 cg sauren Salvarsans (6,9 mg pro Kilo) in 2 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in der nämlichen Weise. Infusionsdauer 1 Min. 30 Sec. Der Blutdruck sinkt auf 46 mm, die Herzcurve schreibt auf 122 mm über der Abscisse. Beide Curven bleiben auf dieser Höhe.

10 Uhr 39 Min. Nochmals 2 cg saures Salvarsan in der nämlichen Weise. Die Herzcurve steigt rasch in die Höhe, bis 180 mm, der Blutdruck sinkt rasch ab, es tritt der Tod ein.

Das Thier hat 5 cg saures Salvarsan (17 mg pro Kilo) erhalten.

Versuch No. 7. Herzonkometrie bei mit Uran vorbehandeltem Thiere.

Kaninchen, Körpergewicht 2250 g. Erhält 4,5 cg Uran subcutan (2 cg pro Kilo) Zwei Tage später Herzonkometrie am decerebrirten Thiere. Blutdruck bei Beginn des Versuches 52 mm, die Herzcurve schreibt auf 130 mm über der Abscisse.

9 Uhr. Injection von 2 mg alkalischen Salvarsans in 1 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Infusionsdauer 20 Sec. Keine Veränderung.

9 Uhr 2 Min. Injection von 1 cg alkalischen Salvarsans in 1 ccm, unmittelbar darauf Injection von 2 cg in 2 ccm Lösung in der nämlichen Weise wie bei der ersten Injection. Infusionsdauer je 30 Sec. Der Blutdruck sinkt rasch ab, bis zur Abscisse, die Herzcurve steigt bis 158 mm über die Abscisse, es tritt der Tod ein.

Das Thier hat 3,2 cg alkalisches Salvarsan erhalten (14 mg pro Kilo).

Versuch No. 8 u. 9. Darmonkometrie.

Katze, Körpergewicht 2500 g, decerebrirt. Blutdruck bei Beginn des Versuches 112 mm, die Darmcurve schreibt 94 mm über der Abscisse.

10 Uhr. Injection von 1 mg alkalischen Salvarsans in 1 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Infusionsdauer 20 Sec. Keine Veränderung.

10 Uhr 2 Min. Injection von 6 mg alkalischen Salvarsans in 1 ccm in der nämlichen Weise. Infusionsdaner 20 Sec. Keine Veränderung.

10 Uhr 5 Min. Injection von 1 cg alkalischen Salvarsans in 1 ccm in der nämlichen Weise. Infusionsdauer 20 Sec. Der Blutdruck sinkt einen Moment auf 104 mm, steigt gleich auf 112 mm, die Darmcurve schreibt auf 105 mm über der Abscisse.

10 Uhr 8 Min. Injection von 5 cg alkalischen Salvarsans in 1 ccm in der nämlichen Weise. Blutdruckcurve 108 mm, die Darmcurve steigt sofort auf 126, bleibt auf dieser Höhe durch 5 Min., sinkt allmählich.

10 Uhr 21 Min. Darmcurve 95 mm über der Abscisse, Blutdruck 108 mm.

Der Versuch ergiebt, dass bei Salvarsaninjection eine Zunahme des Darmvolumens stattfindet.

Auch in einem 2. Versuche wurden die nämlichen Wirkungen beobachtet.

Versuch No. 9 (Curve No. 9.)

Katze, Körpergewicht 2300 g, decerebrirt. Während unmittelbar vor der Injection der Blutdruck auf 40 mm steht, die Darmcurve auf 115 mm über der Abscisse schreibt, sinkt nach Injection von 8 cg und 4 cg alkalischen Salvarsans in die Vena jugularis innerhalb 3 Min. 30 Sec. der Blutdruck auf 30 mm, die Darmcurve steigt bis auf 170 mm, kehrt dann wieder zur früheren Höhe zurück. Es sinkt demnach der ohnedies schon niedrige Blutdruck nur um 10 pCt., obgleich die Onkometercurve eine beträchtliche Erweiterung der Darmgefässe anzeigt.



Versuch Nr. 10. Onkometrie eines Hinterbeines (Curve No. 10).

Hund, K.-G. 9300 g, decerebrirt. Blutdruck bei Beginn des Versuches 84 mm, die Curve des Beinonkometers schreibt 68 mm über der Abscisse.

9 Uhr. Injection von 1 cg sauren Salvarsans in 1 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Infusionsdauer 20 Sec. Keine Veränderungen.

9 Uhr 3 Min. Injection von 2 cg sauren Salvarsans (2,15 mg pro Kilo) in 1 ccm in der nämlichen Weise bewirkt keine wesentliche Veränderung des Blutdruckes, die Curve des Beinonkometers weist leichte Schwankungen auf.

9 Uhr 6 Min. Injection von 5 cg sauren Salvarsans (5,37 mg pro Kilo) in 5 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung in der nämlichen Weise. Infusionsdauer 50 Sec. Der Blutdruck zeigt auch jetzt keine wesentliche Veränderung, die Onkometercurve schwankt zwischen 78 mm und 62 mm über der Abscisse.

9 Uhr 10 Min. Injection von 1 cg sauren Salvarsans in 1 ccm in der nämlichen Weise. Infusionsdauer 50 Sec. Während der Blutdruck auch nach dieser Injection keine wesentlichen Veränderungen aufweist, steigt die Curve des Beinonkometers beträchtlich, bis auf 88 mm an, um nach etwa 2 Min. wieder auf 58 mm über der Abscisse zu sinken. Im weiteren Verlaufe des Versuches sinkt der Blutdruck.

9 Uhr 29 Min. tritt der Tod ein.

Die Versuche ergeben folgende Befunde:

Salvarsan bewirkt bei intravenöser Injection eine Herabsetzung des Blutdruckes sowohl in saurer als in alkalischer Lösung, demnach unabhängig von der Reaction der Injectionsflüssigkeit. Da Alkali eine Erhöhung des Blutdruckes bewirkt, ist die Blutdrucksenkung bei Infusion alkalischer Salvarsanlösungen nur auf die Wirkung des Salvarsans zu beziehen.

Steigerung des Blutdruckes bei intravenöser Injection alkalischer Salvarsanlösungen erhält man beim Kaninchen, wie von mir angestellte Controlversuche ergaben, nur dann, wenn man der Salvarsanlösung viel mehr Natronlauge zusetzt, als zur Lösung des Salvarsan nothwendig ist, sodass die Alkaliwirkung die des Salvarsans überwiegt.

Die Herzonkometerversuche ergeben unzweifelhaft, dass Salvarsan eine Schädigung des Herzens bewirkt. Die Erweiterung des Herzens erfolgt bei intravenöser Salvarsaninjection, sowohl bei alkalischer als auch bei saurer Lösung. Intravenöse Infusion von Alkali allein bewirkt ebenso ein Steigen der Herzcurve, Erweiterung des Herzens, während Infusion von Säure ein Sinken der Curve, Verkleinerung des Herzens zur Folge hat. Aus diesen von mir angestellten Controlversuchen, zusammengehalten mit den Befunden bei intravenöser Salvarsaninfusion, ergiebt sich, dass die Wirkung auf das Herz bei letzteren auf Salvarsan zu beziehen ist.

Die bei der Herzonkometrie beobachtete Erscheinung, dass deutliche Herzwirkung eintritt, ohne dass sich der Blutdruck wesentlich ändert (Fig. 8), berechtigt zu der Annahme, dass es sich um eine primäre Herzschädigung handelt, der Blutdruck später erst infolge dieser sinkt. Hierfür spricht auch, dass die Pulse der Blutdruckcurve im Verlaufe, gegen Ende der Versuche immer kleiner werden. Bestände eine primäre Gefässschädigung, Parese oder Lähmung, so müssten bei gleichbleibender Herzkraft die Pulse immer grösser werden.

Auch von mir angestellte Untersuchungen am Langendorff'schen überlebenden Herzen, sowie am Bock-Hering'schen verkleinerten Kreislaufe ergeben, dass das Salvarsan eine starke Wirkung auf das Herz ausübt.



Der Tod bei Salvarsanvergiftung ist meinen Befunden nach daher im Wesentlichen ein Herztod.

Hauptsächlich auf Grund der Herzbefunde kann ich der Ansicht von Hoke und Rihl, dass es sich besonders um Beeinflussung der nervösen Centralorgane, weiterhin der Gefässinnervation handle, während eine direct herzschädigende Wirkung erst in letzter Linie in Betracht komme, nicht beistimmen.

Freilich treten Veränderungen der Gefässe auf, wie auch meine Befunde bei der Onkometrie des Darmes und am Beinonkometer erweisen. Wie diese Befunde zeigen, bewirkt Salvarsan Schwankungen im Füllungszustande der Gefässe; die Beobachtung stimmt mit den Mittheilungen von Riker und Knape, die bei normalen Gefässen Schwankungen im Füllungszustande der Mesenterialgefässe bei Salvarsaninjection feststellten, gut überein.

Zum Schlusse sei erwähnt, dass Herzonkometrie bei intravenöser Injection von 2 cg Natrium arsenicosum (decerebrirtes Kaninchen, Körpergewicht 2300 g) keine Veränderung der Herzcurve wie bei Infusion von Salvarsan, sondern nur eine Veränderung des Blutdruckes ohne wesentliche Herzschädigung ergab. Ebenso stimmen auch am Bock-Hering-schen Kreislaufe Salvarsan und Natrium arsenicosum nicht vollständig überein.

Auch in dieser Versuchsreihe zeigt es sich, dass die acute Wirkung des Salvarsans und des Arseniks nicht die gleiche ist.

Zum Schlusse weise ich auf die im zweiten Theile dieser Arbeit angeführten Versuche über die Einwirkung des Salvarsans und des Arseniks auf einen vorbehandelten, mit Absicht geschädigten Organismus hin. Sie ergeben, dass auch in der Wirkung der beiden Mittel bei krankem Organismus wesentliche Unterschiede bestehen, indem Arsenik nicht die verderbliche Einwirkung wie das Salvarsan entfaltet, sondern auch von einem geschädigten Organismus gut vertragen wird.

Fassen wir die Befunde der Versuche, die ich zur Beantwortung der Frage: „Wirkt Salvarsan in gleicher Weise auf den Organismus wie Arsenik?“ angestellt habe, zusammen, so müssen wir diese Frage verneinen.

Denn nicht nur in der Toxicität, sondern auch in Bezug auf Beeinflussung der Körpertemperatur, Wirkung auf das Gewebe, die Gefässe, das Herz, sowie Folgen der Anwendung bei geschädigtem, erkranktem Organismus bestehen zwischen der Wirkung des Salvarsans und des Arseniks Unterschiede, zum Theil sogar directe Gegensätze.

Es erscheint daher nicht möglich, die Einwirkungen des Salvarsans in den angeführten Richtungen, insbesondere die **acute** Salvarsanwirkung auf den Gehalt an Arsenik zurückzuführen[1]); es ist vielmehr die Annahme berechtigt, dass die acute Salvarsanwirkung nichts mit Arsenik zu thun habe, sondern durch den Complex, den Körper als solchen bedingt sei.

1) Es sei erinnert an die analogen Beziehungen der acuten Erscheinungen bei Vergiftung mit Bleitriäthyl und den sich daraus erst entwickelnden Erscheinungen einer eigenartigen chronischen Bleiionenvergiftung. (E. Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 9.)

Bei Besprechung der zweiten Frage, ob die schädlichen Nebenwirkungen des Salvarsans nur durch besondere, vielleicht noch unbekannte Verhältnisse bedingt sind, müsste man nur jene schädlichen Wirkungen des Salvarsans in Betracht ziehen, die trotz richtiger Dosirung und entsprechender Anwendungsweise entstehen. Dies ist nicht so einfach, da besonders über den zweiten Punkt, die richtige Anwendung, die Meinungen sehr getheilt sind. Derzeit stehen sich zwei Ansichten gegenüber. Die eine Gruppe der Autoren betrachtet Salvarsan als ein ganz harmloses Mittel und erklärt die schlechten Folgen bei dessen Anwendung in allen Fällen durch Fehler in der Injectionstechnik, während die andere Gruppe der Autoren auf Grund der öfter beobachteten schädlichen Nebenwirkungen die Anwendung des Salvarsans als gefährlich ansieht.

Da meine eigene Erfahrung mich zur Ueberzeugung gebracht hat, dass keine der beiden Ansichten uneingeschränkt aufrechterhalten werden kann, habe ich den Versuch gemacht, im Thierexperimente festzustellen, unter welchen Umständen Salvarsan schädliche Folgen entfaltet.

Der Besprechung meiner Befunde muss ich die Angaben über die von mir angewendete Injectionstechnik vorausschicken.

Ich habe Salvarsan meist in alkalischer, in einigen Fällen auch in saurer Lösung angewendet. Das Mittel wurde stets in einigen Cubikcentimetern destillirtem Wasser gelöst, bei alkalischen Injectionen wurde die Alkalescenz durch Zusatz von 15proc. Natronlauge erreicht, mit 0,9proc. NaCl-Lösung die gewünschte Verdünnung hergestellt.

Ich betone, dass ich stets frisch destillirtes Wasser zur Herstellung der stets frisch bereiteten NaCl-Lösung genommen habe, diese auch durch Kochen sterilisirt habe. Die Injectionsspritzen habe ich, um den weitgehendsten Forderungen zu genügen (s. R. Gonder, Arch. f. Schiffshyg. und Tropenhyg., 1912), stets mit destillirtem Wasser ausgekocht.

Daher kann ich mit Sicherheit behaupten, dass ich den „Wasserfehler" vermieden habe, meine Befunde in dieser Richtung nicht anzufechten sind. Die Injectionen wurden in allen Fällen intravenös gemacht und zwar bei Kaninchen in 20 ccm Lösungsflüssigkeit in die Ohrvene, bei Mäusen in 1 ccm in die Schwanzvene.

Die Anordnung meiner Versuche wurde durch folgende, der Klinik entnommene Ueberlegungen geleitet:

Wir wissen, wie dies besonders Finger hervorgehoben hat, dass Salvarsan hauptsächlich in der Secundärperiode der Syphilis schädliche Einwirkungen entfalten kann. Thatsächlich betreffen die Todesfälle bei Salvarsananwendung meist Kranke in diesem Stadium der Syphilis. Es muss daher zu dieser Zeit ein besonderer Grund vorhanden sein, der die Wirkung des Mittels beeinflusst. Sowohl in der ersten Zeit nach der Infection mit der Krankheit, vor dem Exanthem, so lange die Reaction nach Wassermann negativ, wirkt Salvarsan nicht so schädlich, ebenso auch wieder später nicht, wenn sog. tertiäre Erscheinungen vorhanden sind. Da das Salvarsan besonders in der Zeit der Verallgemeinerung der Erkrankung, der Ausbreitung über den Organismus so schädlich wirken kann, erscheint es berechtigt, dies mit den Spirochäten in Verbindung



zu bringen, die Ansicht zu vertreten, dass der Spirochätenzerfall zu dieser Zeit die schädliche Wirkung bedingen könne.

Anschliessend hieran will ich die Befunde über den sog. „Wasserfehler“ besprechen. Die von Wechselmann aufgestellte Annahme, dass Verunreinigungen des destillirten Wassers der zur Injection verwendeten Lösungen die Ursache der Salvarsanschädlichkeiten seien, hat viel Anklang und Anhang gefunden. Besonders seit Yakimoff und Kohl-Yakimoff in einer experimentellen Arbeit angaben, dass die Toxicität des Salvarsans durch die Anwesenheit von Endotoxinen wesentlich erhöht wird, werden von sehr vielen Autoren die schädlichen Folgen mit dem „Wasserfehler“ erklärt.

Dabei stösst man immer wieder auf die Angabe, dass trotz aller Vorsichtsmaassregeln (frisch destillirtes Wasser, frisch bereitete NaCl-Lösung), doch unangenehme Nebenerscheinungen, besonders Fieber, auftreten, so dass sich schon hieraus ergiebt, dass der Wasserfehler nicht für alles verantwortlich gemacht werden kann. Ich bin auf diesen Punkt noch in meiner Arbeit über das Salvarsanfieber zurückgekommen.

Ausserdem können die Befunde von Yakimoff und Kohl-Yakimoff mit ihren Schlüssen nicht vollständig auf die Klinik übertragen werden. Die Autoren erhielten das Endotoxin, indem sie 24stündige Bouillonculturen von Bact. coli commune bei 70° C. im Verlaufe einer Stunde abtödteten. Ihre Lösungen enthalten sicher wohl erhaltene Endotoxine. Auf die Klinik ist dies nicht so direct zu übertragen. Wenn auch schon alte, selbst verunreinigte Lösungen verwendet werden sollten, so waren sie doch sicher frisch gekocht, wobei doch auch Toxine zerstört werden.

Wenn ich auch der Ansicht bin, dass der Wasserfehler nicht für alle schädlichen Wirkungen des Salvarsans herangezogen werden kann, so stimme ich doch Wechselmann vollständig bei, dass man stets frisch bereitete Lösungen verwenden soll. Aus der Arbeit von Yakimoff ziehe ich aber einen anderen Schluss. Die Autoren nehmen an, dass die Endotoxine der Bakterien die Toxicität des Salvarsans erhöhen. „Enthält also das Wasser irgend welche Bakterien, die irgend einen Einfluss auf die Toxicität von Salvarsan besitzen, so wird bei Salvarsaninjection in der Syphilistherapie die Reaction des menschlichen Körpers natürlich viel stärker sein, als bei Anwendung frisch sterilisirten, einwandfreien Wassers.“

Ich finde, dass man aus den Befunden von Yakimoff und Kohl-Yakimoff den Schluss ziehen muss, dass Einwirkung von Bakterientoxinen auf den Organismus die Wirkung des Salvarsans steigern, zu einer schädlichen machen können, dass ein durch Toxine geschädigter Organismus bei Salvarsaninjection mit schwerer Schädigung reagiren kann.

Zur Zeit der secundären Erscheinungen, der Ausbreitung der Krankheit über den ganzen Organismus, kreisen sicher auch reichlich Virus und Toxine im Blute. Dass dies der Fall ist, dass sie Schädlichkeiten hervorrufen, sehen wir dadurch, dass Exantheme auftreten, die wir uns durch eine Einwirkung auf die Gefässe erklären müssen.

Es war in erster Linie die Frage zu beantworten, ob Salvarsan dann besonders schädlich wirkt, wenn die Gefässe geschädigt sind. Bei der Syphilis wären es die Toxine der Spirochäten, bei den Untersuchungen Yakimoff's die absichtlich mit der Injection zugeführten Endotoxine. Ist diese Annahme richtig, so musste es gelingen, auch bei anderen Gefässschädigungen schädliche Wirkungen des Salvarsans hervorzurufen.

In der ersten Versuchsreihe habe ich Mäuse mit Röntgen vorbehandelt. Dass Röntgen Gefässschädigungen macht, ist bekannt. Auch ich habe in einer kleinen Mittheilung „Ueber Entstehung von Gefässerweiterungen und abnormer Hautreaction“ (Dermatologische Wochenschrift 1912) nachgewiesen, dass Röntgen zu dauernden Veränderungen der Gefässe führt, wobei eine sonst belanglose Schädlichkeit, Einwirkung, dann hochgradige, irreparable Gefässschädigung hervorruft. Auch in der neuesten Arbeit über Röntgenschädigungen (Iselin) wird die Gefässwirkung der Röntgenstrahlen betont.

In der ersten Versuchsreihe wurden am 6. 11. 12 8 Mäuse mit Röntgen bestrahlt. 4 Mäuse durch 6 Minuten, 4 Mäuse durch 10 Minuten.

Distanz 18 cm. 1 Milliampère. 7 Wh. Bauer 2—2,5.

Am 16. 11., also 10 Tage später, wurden 4 mit Röntgen vorbehandelte Mäuse und 2 normale Mäuse mit alkalischem Salvarsan, 2 mg in 1 ccm Lösung in die Schwanzvene injicirt. 2 Mäuse, Körpergewicht 23 und 25 g, 10 Minuten röntgenisirt, sowie eine Maus, Körpergewicht 19 g, 6 Minuten bestrahlt, starben unmittelbar nach der Injection. Eine Maus, Körpergewicht 25 g, 6 Minuten röntgenisirt, lebte noch 24 Stunden nach der Injection. Die 2 Controlmäuse vertrugen die Injection ohne jeden Schaden, sind noch 2 Monate später ganz gesund. Ebenso sind 2 zur Controle erhaltene Röntgenmäuse zur selben Zeit frisch und munter, zeigen keine Spur irgend einer Schädigung.

Um zu sehen, ob die mit Röntgen vorbehandelten Mäuse überhaupt keine Injection mehr aushalten, habe ich am 22. 11. eine dieser Mäuse mit 0,7 mg alkalischem Salvarsan injicirt, die Maus blieb gesund, ebenso die entsprechende Controlmaus.

Ebenso vertrugen die Röntgenmäuse keine Reinjection. Die schon einmal injicirte Röntgenmaus, am 12. 12. mit 2 mg alkalischem Salvarsan reinjicirt, starb sofort. Die Controlmäuse, eine ebenfalls reinjicirte und eine nicht vorbehandelte, blieben gesund.

Ich habe den Versuch mit den „Röntgenmäusen“ wiederholt.

Am 27. 11. wurden Mäuse in fast gleicher Weise, wie das erste Mal, röntgenisirt: 18 cm Distanz, 1 Miliampère, 8 Wh., Bauer 3—4. Auch bei diesem Versuche vertrugen die Mäuse kleine Dosen ganz gut (1,5 mg). Eine am 9. 12. mit 3 mg Salvarsan injicirte Röntgenmaus vom 27. 11. war nach der Injection zuerst ganz frisch, nach kurzer Zeit wurde sie unruhig, begann nach einer Seite zu laufen, die eine Körperhälfte erschien gelähmt, dann bekam sie Krämpfe, Athemkrämpfe, starb plötzlich.

Zur Controle und zum Vergleiche der Salvarsan- und der Arsenikwirkung wurde eine dritte Versuchsreihe an mit Röntgenstrahlen vor-



behandelten Mäusen angestellt. Am 3. 1. 1913 wurden Mäuse in ähnlicher Weise, wie die ersten beiden Male röntgenisirt: 18 cm Distanz, 1—2 Milliampère, 8 Wh., Bauer 5—6. Am 14. 1. erhielt eine 12 Minuten bestrahlte Maus 3 mg alkalisches Salvarsan in der gewöhnlichen Weise; ebenso eine nicht vorbehandelte Maus. Während diese die Injection schadlos verträgt, stirbt die „Röntgenmaus“ in kurzer Zeit. Eine 6 Minuten mit Röntgen vorbehandelte Maus verträgt 2 mg alkalisches Salvarsan ziemlich gut, bekommt zwar einen Shock, von dem sie sich aber wieder erholt, bleibt nur die nächsten Tage matt.

Zwei mit Röntgenstrahlen vorbehandelte Mäuse, Dauer der Einwirkung 6 und 12 Minuten, erhalten in 1 ccm 0,2 mg Natrium arsenicosum intravenös.

Wie ich schon früher angeführt habe, ist die Dosis tolerata für Mäuse bei einem Körpergewichte von ungefähr 20 g 0,2 mg Natrium arsenicosum. Bei Zufuhr von 0,25 habe ich schon Mäuse mit diesem Körpergewicht verloren. Beide „Röntgenmäuse“ vertrugen die Injection mit Natrium arsenicosum tadellos, zeigten insbesondere keine Shockwirkung, blieben gesund.

Während mit Röntgenstrahlen vorbehandelte Mäuse durch Salvarsangaben, die von gesunden, nicht vorbehandelten Mäusen vollständig schadlos vertragen werden, zu Grunde gehen können, vertragen in der nämlichen Weise geschädigte Mäuse die höchste Dosis tolerata von Natrium arsenicosum, ohne sichtbar Schaden zu leiden.

Dies ist der Unterschied, auf den ich bei Besprechung der Verschiedenheiten der Wirkung des Salvarsans und des Arseniks im ersten Theile dieser Arbeit hingewiesen habe.

Dass thatsächlich die Vorbehandlung mit Röntgenstrahlen, die dadurch bewirkten Veränderungen des Organismus, der Grund sind, warum die Thiere das Salvarsan schlecht vertragen, ergiebt sich daraus, dass die mit Röntgenstrahlen allein behandelten Mäuse weiter leben, dass die in meinen Fällen gegebene Dosis von 3 mg alkalischen Salvarsans von gesunden, nicht vorbehandelten Mäusen schadlos vertragen wird. Ich selbst habe eine ziemliche Anzahl von Mäusen mit 2—3 mg Salvarsan injicirt, habe diese Dosis für gesunde Thiere bei einem Körpergewicht von ungefähr 20 g als sicher unschädlich befunden. Ich habe bei Injection von 3 mg alkalischen Salvarsans nur eine einzige Maus verloren. Bei der Obduction erschienen mir die Nieren besonders gross; die mikroskopische Untersuchung ergab parenchymatöse Nephritis. Dass gesunde Mäuse 3 mg Salvarsan, meist auch höhere Dosen, schadlos vertragen, geht auch aus den Angaben anderer Autoren hervor. Yakimoff und Kohl-Yakimoff geben an, dass die Dosis tolerata für Salvarsan intravenös 1 ccm einer Lösung von 1 : 300 beträgt, also etwas mehr als 3 mg. K. Beck (Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 12) giebt an, dass er 3 mg Salvarsan in alkalischer Lösung gegeben, diese Dosis höchstens 3mal wiederholt habe. „Diese Mäuse, alle ca. 20 g schwer, vertragen diese Dosis sehr gut, sind nur innerhalb der ersten zwei Tage auffallend ruhig und fressen wenig. Hernach unterscheiden sie sich aber nicht von normalen.“ Dass nicht die Injection als solche bei den

röntgenisirten Mäusen so deletär wirkt, ergiebt sich daraus, dass mit kleineren Dosen Salvarsan behandelte Mäuse gesund bleiben.

Meine Befunde bei Salvarsaninjectionen an röntgenisirten Mäusen, zusammengehalten mit den von anderen Autoren gemachten Erfahrungen, ergeben, dass mit Röntgen vorbehandelte Mäuse eine stärkere Empfindlichkeit gegenüber Salvarsan aufweisen, sowohl bei der ersten als der zweiten Injection auf Salvarsangaben sterben, die von normalen Mäusen ohne jeden Schaden vertragen werden. Selbstverständlich behaupte ich nicht, dass jede mit Röntgenstrahlen behandelte Maus auf eine sonst unschädliche Salvarsandosis hin zu Grunde gehen muss; es besteht nur eine grössere Empfindlichkeit gegen Salvarsan, wahrscheinlich auf Grund irgend welcher durch die Röntgenisirung bedingter Veränderungen.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt folgende Befunde[1]):

Maus, Körpergew. 23 g. Am 6. 11. 10 Min. röntgenisirt, erhielt am 16. 2 mg alkalisches Salvarsan intravenös, starb sofort.

Mikroskopischer Befund (Prof. Joannovics): Das Lebergewebe zeigt nicht sehr deutlich erhaltene Structur. Die Leberzellen oft ausserordentlich gross, mit dunklem Kerne, daneben auch mangelhaft gefärbte Leberzellen mit eigenthümlich wabigem Protoplasma. Grössere Gefässe blutreich. Die intraacinös gelegenen Gefässe erscheinen jedoch nicht hyperämisch. Die Niere zeigt Verquellung der Epithelien, namentlich in der Grenzschichte zwischen Rinde und Mark. In der Milz das lymphatische Gewebe ausserordentlich reich entwickelt, so zwar, dass das Pulpagewebe hinter dieses fast vollständig zurücktritt. Lunge zeigt hochgradige Hyperämie mit reichlichem Austritte rother Blutkörperchen in die Alveolen.

Maus, Körpergew. 19 g. Am 6. 11. 12 6 Min. röntgenisirt, erhielt am 16. 2 mg alkalisches Salvarsan intravenös, starb sofort nach der Injection.

Ausgesprochene Hyperämie der Leber, in der sich neben kernlosen, in Zerfall begriffenen Leberzellen reichlich auffallend grosse hypertrophische Leberzellen finden. Die Niere zeigt nur Hyperämie mässigen Grades und Quellung des Epithels mit Ausscheidung eiweisshaltigen Harnes. Lunge zeigt hochgradige Hyperämie.

Maus, Körpergew. 23 g. Am 27. 11. 10 Min. röntgenisirt, erhielt am 9. 12. 3 mg alkalisches Salvarsan intravenös. Leber zeigt starke Hyperämie und Quellung, durch die die radiäre Structur oft verwischt erscheint. Niere zeigt Hyperämie und Quellung des Epithels. Besonders hochgradige Hyperämie der Lunge. Herzbefund negativ. Milz zeigt deutlich erhaltene Follikel, während das Pulpagewebe ausserordentlich blutreich erscheint.

Anschliessend die Gehirnbefunde (Hofrath Prof. Dr. Obersteiner's Neurologisches Institut an der Wiener Universität):

Eine „Röntgenmaus", die unmittelbar nach der Salvarsaninjection (2 mg intravenös) starb, ergab folgenden Befund (Prof. Marburg): Blutungen in die Rinde, in die Meninx und in den Ventrikel. Allgemeine starke Hyperämie. Das Gleiche im Cerebellum, in der Pia der Medulla oblongata, in dieser selbst. Auch hier kleinste Blutaustritte. An den Pyramidenzellen der Rinde keine pathologischen Veränderungen, auch die grossen motorischen Zellen der Medulla oblongata sind nicht besonders verändert. Vereinzelt erscheinen die Zellen auch abgeblasst.

Eine „Röntgenmaus", die nach der Salvarsaninjection noch 24 Stunden lebte

1) Für die Erhebung der mikroskopischen Befunde bin ich den Herren Professor Joannovics und Professor Marburg zu Dank verpflichtet.



(ebenfalls 2 mg Salvarsan intravenös, Körpergew. 25 g), ergab folgenden Befund: Ausserordentliche Erweiterung sämmtlicher Gefässe der Meningen sowohl als der centralen Theile des Gehirns. Dieses sieht beinahe wie ein Injectionspräparat aus. Die Rindenzellen sind blasser als normal, stellenweise deutliche Neuronophagie. In der Medulla oblongata sind die Zellen auch nicht so schön gefärbt als normaler Weise, sie sind sehr blass und zeigen Neuronophagie.

Die „Röntgenmäuse" der zweiten und dritten Versuchsreihe (9. 12. 12 und 14. 1. 13), mit 3 mg alkalischem Salvarsan behandelt, zeigen ebenfalls starke Hyperämie des Gehirns sowohl in der Rinde als auch in den tieferen Partien mit einzelnen Blutaustritten in der Umgebung der Gefässe, nur Spuren von Oedem.

Diese Befunde ergeben, dass Salvarsaninjectionen in sonst unschädlichen Dosen bei mit Röntgen vorbehandelten Mäusen schwere Veränderungen an den inneren Organen, Leber, Lunge, Niere, besonders aber im Gehirn hervorzurufen im Stande sind. Am stärksten treten die Blutungen hervor, in zweiter Linie erst die Zellveränderungen.

Röntgen allein bewirkt solche weitgehenden Veränderungen nicht, besonders nicht die Blutungen im Gehirne. Dies ergiebt sich daraus, dass der Gehirnbefund bei einer Maus der ersten Gruppe, die 10 Minuten röntgenisirt worden war, am gleichen Tage, an dem die anderen Mäuse die Salvarsaninjection erhielten, getödtet wurde, ein vollständig negativer war. (Befund des Collegen Prof. Dr. Marburg.)

Salvarsan allein in den gewöhnlich verwendeten Dosen bewirkt auch keine so schweren Veränderungen. Diesbezüglich brauche ich mich nicht einmal allein auf meine Untersuchungen zu beziehen. Beck hat bei seinen Untersuchungen über die neurotoxische Wirkung des Salvarsans in 17 Versuchsreihen nachgewiesen, dass bei intravenöser Injection von 3 mg alkalischem Salvarsan bei Mäusen nicht die geringste Degenerationserscheinung in irgend einem nervösen Theil des Kopfes auftrete.

Daraus ergiebt sich, dass die von mir bei röntgenisirten Mäusen auf sonst unschädliche Salvarsandosen hin beobachteten schweren Veränderungen der Organe, besonders des Gehirnes durch die Vereinigung beider Schädlichkeiten, wahrscheinlich durch die im Gefolge der Röntgenisirung auftretende Gefässbeschädigung bedingt sind.

Die Befunde werden noch klarer, wenn man sie mit denen bei acuter Vergiftung mit Salvarsan vergleicht.

Marschalko hat zuerst mitgetheilt, dass Kaninchen bei Salvarsanvergiftung mit hohen Dosen (0,11—0,12 pro Kilo) bei Eintritt von Bewusstlosigkeit und Krämpfen sterben, dass der Gehirnbefund punktförmige Hämorrhagien aufweise. Anschliessend theile ich Befunde mit, die damit gut übereinstimmen[1]):

Normale Maus No. 7, Körpergew. 19 g, erhält am 1. 12. 12 3,5 mg alkalisches Salvarsan intravenös. Tod unmittelbar nach Injection eingetreten.

Mikroskopischer Befund (Prof. Joannovics): In der Leber ausserordentlich hochgradige Quellung, zum Theil auch Verfettung der Leberzellen, wodurch die Structur und Anordnung zu Leberzellbalken verwischt wird. Vielfach finden sich in

1) Ausführlichere Mittheilungen über Organveränderungen nach Salvarsaninjectionen werden demnächst aus der Klinik Finger vom Kollegen Docenten Dr. Mucha veröffentlicht werden.



der Leber auch ausgesprochen nekrotische Herde. Die Niere hyperämisch, Epithelien gequollen, zum Theil kernlos. Im Lumen der Harnkanälchen geronnene Massen von Eiweiss. Lungenödem.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Starkes Hirnödem, geringe Hyperämie. Im Kleinhirn Oedem und auch Blutungen. Auch in der Medulla oblongata Oedem und kleine Blutungen an der Grenze zwischen Kleinhirn und Medulla.

Normale Maus No. 8, Körpergew. 23 g, erhält am 1. 12. 12 3,5 mg alkalisches Salvarsan intravenös. Tod sofort nach Injection eingetreten.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Sehr geringe Hyperämie des Gehirns, Oedem, etwas stärker auf einer Seite entwickelt.

Hund (Dachsel), Körpergew. 8000 g, erhält am 30. 11. 12 0,16 Salvarsan in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung, 2 cg pro Kilo, intravenös in die Ohrvene. Sofort nach der Injection wird das Thier sehr schwach, es macht den Eindruck, als ob es ohnmächtig würde. Athmung und Herzthätigkeit werden immer schwächer; das Thier stirbt nach ein Paar Minuten.

Obductionsbefund: Negativ, nur das Herz sehr schlaff.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Meninx hyperämisch. Hyperämie des ganzen Gewebes. Oedem, ohne dass es zu grösseren Lückenbildungen gekommen wäre. Auch in der Medulla oblongata Hyperämie und etwas Oedem, eine kleine Blutung.

Kaninchen No. 63, Körpergew. 1650 g, erhält am 17. 12. 12 14 cg Salvarsan in alkalischer Lösung in 20 ccm intravenös. Ungefähr 4 Min. nach der Injection starb das Thier ganz ruhig, nur unter Erscheinungen erschwerter Athmung.

Obductionsbefund (Prof. Joannovics): Negativ.

Mikroskopischer Befund: Die Leber enthält Fett nur in den Kupffer'schen Sternzellen. Hochgradige Hyperämie der Leber. Die Leberzellen, die in den peripheren Antheilen der Acini noch recht gut erhalten sind, erscheinen in der nächsten Umgebung der Vena centralis wie hydropisch gequollen, aus ihrem Verbande gelöst. Zunächst erscheinen sie nur mangelhaft im Kerne gefärbt, weiterhin kernlos oder Reste pyknotischer Kerne führend, in Schollen von mehr hyaliner Beschaffenheit zerfallend. Die Nieren sind frei von Fett, ebenfalls hyperämisch, zeigen nur etwas stärkere Transsudation in die Kapsel. Herz zeigt keine Veränderung.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Starkes Oedem der Rinde und des Marks im Grosshirn; keine Hyperämie. Enorm starkes Oedem der Medulla oblongata und des Kleinhirns.

Hält man die Befunde der nur mit Röntgen behandelten Maus, der vorbehandelten und dann mit sonst unschädlichen Salvarsandosen, der mit sogar höheren Salvarsanmengen injicirten Mäuse und schliesslich der mit diesem Mittel direct tödtlich vergifteten Thiere zusammen, so ist der Schluss berechtigt, dass die schweren Veränderungen durch den besonderen Zustand des Thieres, wahrscheinlich durch die in Folge der Röntgenisirung bedingte Gefässveränderung hervorgerufen wurden.

Dieser Befund, der vollständig einer Encephalitis haemorrhagica entspricht, ist der erste an einem Thier und experimentell erhobene Hinweis, auf welche Weise beim Menschen auf sonst ungefährliche Dosen Salvarsan hin auftretende Todesfälle mit hauptsächlicher Betheiligung des Nervensystems zu erklären sind.

In einer zweiten Versuchsreihe habe ich Thiere mit Adrenalin vorbehandelt. Fünf Kaninchen im Gewichte von 1300—1500 g erhielten in



der Zeit vom 28. 10. bis 13. 11. 8 mal je 0,1 mg Adrenalin in 1 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös. Die Thiere erhielten ab 24. 10. nur Hafer und destillirtes Wasser.

Ich stellte diese Versuchsreihe an, um mich zu überzeugen, ob die bei länger fortgesetzter Adrenalinbehandlung oft eintretenden Gefässveränderungen auch von Einfluss auf die Wirkung der Salvarsaninjectionen sind. Der Befund dieser Versuchsreihe ist fast negativ[1]). Ich erwähne sie hauptsächlich deshalb, da bei den mit Adrenalin vorbehandelten Thieren nach der Salvarsaninjection Thrombosen der injicirten Ohrvenen aufgetreten sind. Diese entwickelten sich am 4.—6. Tage nach der Injection, trotzdem sie fehlerlos ausgefallen war. Es sind dies fast die einzigen Fälle von Thrombenbildung, die ich bei meinen Versuchsthieren beobachtet habe. Da ich bei dieser Arbeit gegen 100 Kaninchen verbraucht habe, weit über die Hälfte durch lange Zeit, z. Th. durch Monate in Beobachtung hatte, ist diese Beobachtung immerhin auffallend. Sie erscheint mir auch deshalb erwähnenswerth, da sie vielleicht einen Hinweis ergiebt, in welcher Art die bei Leuten mit Gefässveränderungen beobachteten Thrombosen nach Salvarsaninjection aufzufassen sind. Solche Fälle wurden zuerst von Gaucher, Balzer und Martingay, Clingestein, Müller und Klausner mitgetheilt. Die Fälle sind zwar nicht ganz gleichartig, indem in einigen die injicirte Vene thrombosirte, in anderen eine „Fernthrombose“ entstand. Immerhin unterstützen meine Befunde die von den Autoren gemachte Annahme, dass die Thrombose durch Erkrankung der Gefässwand bedingt sein konnte.

In der nächsten Versuchsreihe wurden nicht nur Gefässschädigungen, sondern auch Nierenveränderungen bei den Versuchsthieren hervorgerufen. Zu diesem Zwecke habe ich Kaninchen Uran, das eine specifische Gefässläsion bedingt (R. Fleckseder), weiterhin zu Nierenveränderungen führt, in verschiedener Dosis subcutan verabfolgt, in verschieden langer Zeit danach Salvarsan in sonst unschädlicher Dosis injicirt.

Ich habe folgende Versuche angestellt:

Kaninchen No. 40, Körpergew. 2400 g, erhält am 22. 11. 12 1 mg Uran subcutan (0,4 mg pro Kilo), am 2. 12. 12 (10 Tage später) — Körpergew. 2150 g, Körpertemp. 39,05 — 0,086 g alkalisches Salvarsan in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös (0,04 g pro Kilo). Fehlerlose Injection. Sofort nach der Injection bekommt das Thier Krämpfe, stirbt in 1—2 Minuten.

Obduction (Prof. Joannovics): Kein eigentliches peritoneales Exsudat. Man findet nur reichlich z. T. geronnenes Blut zwischen den Darmschlingen, namentlich unter der Zwerchfellkuppe oberhalb der Leber. Blutaustritte in das Mesenterium und in das retroperitoneale Zellgewebe. Nieren ausserordentlich blutreich, ziemlich consistent. Blutungen in die Lunge. Leberhyperämie.

Mikroskopischer Befund: Die Leber enthält Fett nur in den Kupffer-schen Sternzellen der Peripherie der Acini. Histologisch ist die Structur des Lebergewebes erhalten. Die Leberzellen im Protoplasma auffallend hell, aber kein Fett enthaltend. Einzelne der Leberzellen kernlos; Kern nicht färbbar. In der Niere enthalten Gruppen von Harnkanälchen Fett, herdförmig wie bei menschlicher Nephritis. Namentlich

1) Nur ein Thier ging drei Wochen nach der Injection kachektisch zu Grunde. Obductionsbefund negativ.



findet sich die Verfettung an der Grenze zwischen Rinde und Pyramide. Histologisch findet man ausgesprochene Hyperämie. Die Epithelien erscheinen gequollen, durch die Einlagerung von Fett heller, sonst stärker gekörnt, unregelmässig begrenzt, vereinzelte ohne Kernfärbung. Im Lumen der Harnkanälchen ausgefallenes Eiweiss. Lunge: keine Veränderung.

Gehirnbefund [Hofrath Prof. Dr. Obersteiner's Neurologisches Institut an der Wiener Universität (Prof. Dr. Marburg)]: Oedem. Hyperämie der meningealen Venen sehr stark. Die Medulla oblongata zeigt Oedem und Hyperämie. Ventrikel sehr dilatirt. Zellen ohne Veränderung.

Kaninchen No. 45, Körpergew. 1650 g, erhält am 10. 1. 13 0,6 mg Uran subcutan (0,37 mg pro Kilo); am 18. 1. (Körpergew. 1200 g), 8 Tage später, 4,8 cg alkalisches Salvarsan in 20 ccm Lösung (4 cg pro Kilo) intravenös.

Das Thier stirbt am 20. 1.

Die Obduction ergiebt keine für Uran charakteristischen Veränderungen. Lunge und Leber sehr blutreich. Blut nicht geronnen. (Obduction am 21. 1., Vormittags.)

Kaninchen No. 37, Körpergew. 1800 g, erhält am 10. 1. 13 0,72 mg Uran subcutan (0,4 mg pro Kilo); am 14. 1. (Körpergew. 1750 g) 7 cg alkalisches Salvarsan in 20 ccm Lösung (4 cg pro Kilo) intravenös.

Das Thier stirbt am 25. 1.

Bei der Obduction findet man das Blut nicht geronnen. Keine für Uran charakteristischen Veränderungen.

Kaninchen No. 11, Körpergew. 2650 g, Körpertemp. 39,1, erhält am 22. 11. 12 2 mg Uran subcutan (0,7 mg pro Kilo).

25. 11. Körpergew. 2400 g, Körpertemp. 38,7.

26. 11. (4 Tage später) 0,1 g alkalisches Salvarsan in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös. Körpergew. 2350 g, 0,042 pro Kilo. Fehlerlose Injection.

27. 1. Körpergewicht 2350 g, Körpertemperatur 37,95. Injicirtes Ohr ganz normal, ohne Veränderung. — Abends gestorben. Tod also 24 Stunden nach der Salvarsaninjection eingetreten.

28. 12. Obduction (Prof. Joannovics): Gravidität. Ausgedehnte retroperitoneale Blutung in das Zellgewebe, Blutungen in die Lunge, Verfettung des Herzens, der Leber und Nieren. Milz klein. Die Nieren zeigen keine für Uran charakteristischen Veränderungen.

Gehirnbefund (Prof. Marburg): Starke Verbreiterung der Meningen, aber nur stellenweise. Oedem, besonders der Partien um den Ventrikel. Ziemlich ausgesprochene Neuronophagie, viele Rindenzellen ganz von Neuronophagen durchsetzt. Bei den grösseren Rindenzellen ist die Structur gut erhalten. Die Medulla oblongata zeigt etwas Oedem. Die Zellen zeigen nur stellenweise leichte Neuronophagie, die grösseren Zellen sind intact. Die Gefässe sind auffallend dickwandig.

Kaninchen No. 90, Körpergew. 1700 g, Körpertemp. 39,5, erhält am 6. 12. 12. 3,4 mg Uran subcutan (2 mg pro Kilo).

11. 12. Körpertemp. 37,6, 37,5, Körpergew. 1600 g. Erhält Abends 0,064 g alkalisches Salvarsan in 20 ccm mit 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös (0,04 pro Kilo).

12. 12. Vormittags 8 Uhr 30 Minuten gestorben.

Obduction: Reichlich leicht blutig gefärbte Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Nieren blass, geschwollen. Hydrothorax. Blut nicht geronnen.

Gehirnbefund (Prof. Marburg): Der gleiche Befund wie bei den anderen Uranthieren, nur tritt in diesem Falle die Hyperämie stärker hervor als das Oedem, und findet man gelegentlich Blutaustritte. In der Medulla oblongata besteht mehr Oedem als Hyperämie, auch in diesem Falle auffallend dickwandige Gefässe.



Kaninchen No. 21, Körpergew. 1550 g, Körpertemp. 39,1, erhält am 26. 11. 12. 0,02 g Uran subcutan (1,3 cg pro Kilo).

30. 11. (4 Tage später): 0,06 g alkalisches Salvarsan in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös (0,04 pro Kilo). Körpertemp. 38,6.

1. 12. Körpertemp. 38,4.

2. 12. Thier sehr matt, macht Eindruck schwerer Erkrankung, hat flüssig-schleimige Stuhlentleerungen. Körpertemp. Abends kaum 36. In der Nacht gestorben.

3. 12. Obduction (Prof. Joannovics): In der Peritonealhöhle geringe Mengen einer gelblich-klaren Flüssigkeit. Hyperämie der Mesenterialgefässe. Nieren blass, ödematös durchtränkt. Keine Hyperämie der Leber. Blut in den Gefässen nicht geronnen, gerinnt erst längere Zeit nach Austritt aus den Gefässen. (Obduction nach 11 Uhr, also ungefähr 10 Stunden nach dem Tode.)

Mikroskopischer Befund: Die Leber enthält Fett nur an der Peripherie der Acini und ganz vereinzelt auch in den Sternzellen. Structur des Lebergewebes erhalten, Leberzellen gegen einander nur unscharf abgegrenzt, vacuolisirt, zeigen oft nur mangelhafte Kernfärbung. Niere zeigt herdförmige Verfettung der Epithelien, die in ihrer Ausdehnung etwa zwischen den Befunden bei Kaninchen No. 22 und No. 40 steht. Ausserdem findet man namentlich in den Pyramiden ausserordentlich reichlich hyaline Cylinder. Während aber hier die Epithelien allenthalben gut erhalten sind, erscheint das Epithel der Harncanälchen in der Rinde gruppenweise nekrotisch und desquamirt, wobei durch Verschmelzen des abgestossenen Epithels mit den Eiweissmassen zum Theil gekörnte Cylinder zu Stande kommen. Hyperämie besteht, ist aber nicht sehr hochgradig.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Starkes Oedem des Gehirns, starke Hyperämie der Meningen, besonders der Venen. Im Gewebe selbst tritt die Hyperämie gegen das Oedem stark zurück. Die Medulla oblongata zeigt in gleicher Weise starkes Oedem. Die Ganglienzellen ein wenig geschrumpft, die pericellulären Räume sehr erweitert.

Kaninchen No. 22, Körpergew. 1400 g, Körpertemp. 39,1, erhält am 26. 11. 12 0,02 Uran subcutan (1,4 cg pro Kilo).

28. 11. Körpergew. 1400 g, Körpertemp. 38,3. Harn abgepresst, enthält Eiweiss. Erhält 0,06 alkalisches Salvarsan in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös (0,04 pro Kilo). Fehlerlose Injection. Körpertemp. 10 Uhr: 38,2.

29. 11. Körpergew. 1400 g, Körpertemp. 37,98. Thier ganz frisch, Ohr ganz normal. Abends Körpertemp. 38,1.

30. 11. Körpergew. 1450 g, Körpertemp. 10 Uhr: 37,7, 6 Uhr 30 Min.: 37,75.

1. 12. Das Thier ist ganz frisch und munter, auffallend ist nur die etwas beschleunigte Athmung. Körpertemp. 37,1. Nach 6 Uhr Abends gestorben.

2. 12. Obduction (Prof. Joannovics): Reichliches hämorrhagisches Transsudat mit kleinen Blutaustritten in das Gewebe des Mesenteriums. Nieren ödematös durchtränkt, starke Hyperämie an der Grenze der Pyramide zur Rinde, die sich streifenförmig auch in die Rinde erstreckt. Blutungen in die Lunge. Hyperämie der Leber.

Mikroskopischer Befund: Die Leber, ausgesprochen hyperämisch, enthält kein Fett, auch nicht in den Kupffer'schen Sternzellen. Die Structur gut erhalten. Die Leberzellen selbst gequollen, manchmal wie vacuolisirt, zeigen nicht selten eine mangelhafte Kernfärbung. Die Niere enthält mehr Fett als bei Kaninchen No. 40. Die Fetteinlagerungen betreffen wiederum Gruppen von Harnkanälchen, jedoch nicht nur an der Grenze zwischen Rinde und Pyramide, sondern auch in grösserer Ausdehnung in der Rinde. Auch die Hyperämie ist stark ausgesprochen. Die Schädigung erreicht weit höhere Grade als bei Kaninchen No. 40, indem vielfach die Epithelien der Harnkanälchen abgestossen sind, mit dem ins Lumen ausgeschiedenen Eiweiss zu gekörnten und hyalinen Cylindern sich vereinigen. Die Bowman'sche Kapsel abge-

hoben, zwischen ihr und den Glomerulis vielfach körnig-krümelig geronnene Eiweissmassen. Lunge zeigt Oedem und Blutaustritte.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Gehirn zeigt mehr Oedem als Hyperämie, die auch geringer als bei Kaninchen No. 21 ist. In der Medulla oblongata die Hyperämie stärker. Der vierte Ventrikel ausgedehnt. Zellen normal.

Kaninchen No. 7, Körpergew. 1550 g.

4. 12. 12 Körpertemp. 39,5. Blutgerinnung: 1' 45 Faden, 1' 50 geronnen.

5. 12. Körpertemp. 39,75, 39,5. Blutgerinnung: 1' 45 Faden, 1' 50 geronnen.

6. 12. Erhält 0,016 Uran subcutan (0,01 Uran pro Kilo), drei Tage später Salvarsan.

8. 12. Körpertemp. 38,9. Blutgerinnung: 2' 45 Faden.

9. 12. Körpertemp. 38,5. Erhält 0,056 alkalisches Salvarsan in 20 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung intravenös (0,039 pro Kilo). Körpergew. 1450 g. Fehlerlose Injection.

10. 12. 9 Uhr 30 Min. gestorben.

Obduction (Prof. Joannovics): Geringe Mengen einer vollständig klaren Flüssigkeit im Abdomen. Nieren blass, stark ödematös. Blut flüssig.

Mikroskopischer Befund: Die Leber enthält nur wenig Fett. Es findet sich in den peripheren Antheilen der Acini in Form feiner Tröpfchen innerhalb der Leberzellen, sowie auch in Kupffer'schen Sternzellen. Im Uebrigen sind die Leberzellen im Allgemeinen gequollen, zeigen oft auch mangelhafte Kernfärbung, doch ist die Structur des Lebergewebes sonst gut erhalten. Nieren zeigen starke Veränderungen entsprechend der Uranvergiftung.

Die Befunde ergeben, dass bei kleinen Urandosen, die vorwiegend das Gefässsystem schädigen, die nachfolgende Salvarsaninjection in einzelnen Fällen zu Blutungen führt, während bei Vorbehandlung mit grösseren Urandosen oder auch bei längere Zeit darauf folgender Salvarsaninjection das Krankheitsbild nicht mehr vom Salvarsan, sondern von der Uranwirkung bestimmt wird.

Trotzdem der Einwand zu machen wäre, dass mit Uran behandelte Thiere jedenfalls sterben, diese Salvarsanwirkung also nichts Besonderes wäre, sind die Befunde doch in mancher Richtung verwendbar. Erstens spricht der rasche oder in manchen Fällen sofort eintretende Tod nach der Salvarsaninjection bei Vorbehandlung mit kleinen Urandosen für eine besonders schädliche Wirkung auf die durch Uran geschädigten Gefässe, umsomehr als ausgedehnte Blutungen nicht zum Bilde der Uranvergiftung gehören. Zu bemerken ist dabei, dass thatsächlich in einzelnen Fällen Veränderungen der Gefässe auch bei der mikroskopischen Untersuchung festgestellt wurden. Ob sie durch das Uran bedingt oder nur eine zufällig bei den Versuchsthieren vorhandene Veränderung darstellen, kommt bei meinen Untersuchungen nicht in Betracht; hier genügt die Feststellung, dass in einzelnen Fällen von Salvarsantod auf sonst unschädliche Dosen Gefässveränderungen vorhanden waren. In ähnlicher Weise soll der gewiss auffällige Befund, dass das Blut der mit Uran vorbehandelten, an Salvarsan zu Grunde gegangenen Thiere noch lange nach dem Tode nicht geronnen war, einfach mitgetheilt werden.

Bezüglich der Verwerthbarkeit der Befunde ist zweitens anzuführen, dass im Gefolge der Uranvergiftung Nierenveränderungen auftreten, sodass man den auf Salvarsan rascher, als zu erwarten war, eintretenden



Tod der Versuchsthiere auch für die besonders schädliche Wirkung des Salvarsans bei bestehenden Nierenveränderungen heranziehen könnte. Hierfür spricht auch die früher mitgetheilte Beobachtung, dass die einzige Maus, die mir an 3 mg alkalischem Salvarsan zu Grunde ging, eine parenchymatöse Nephritis hatte.

Während in den ersten zwei Versuchsreihen, Röntgen und Adrenalin, nur Gefässschädigungen, in der dritten ausser diesen auch Veränderungen der Nieren hervorgerufen wurden oder werden sollten, handelt es sich bei der vierten Versuchsreihe vorwiegend um Nierenschädigungen, bedingt durch Sublimat. Diese Versuchsreihe habe ich nicht nur angestellt, um die Wirkung des Salvarsans bei geschädigter Niere zu prüfen, sondern auch um die neuerdings aufgekommene, besonders von Wechselmann vertretene Ansicht experimentell zu untersuchen, dass Salvarsan bei combinirter Behandlung, also im Verein mit Hg besonders schädlich wirke. Am 22. 11. injicirte ich Mäusen 0,2 mg Sublimat in 1 ccm intravenös. Am 25. 11. injicirte ich einer dieser Mäuse 2 mg alkalisches Salvarsan intravenös, ebenso einer normalen Maus. Beide Mäuse blieben gesund. Am 26. 11. injicirte ich einer der mit Sublimat vorbehandelten Mäuse 3 mg Salvarsan (Körpergew. 24 g). Sie starb unmittelbar nach der Injection; die Controlmaus (18 g Körpergew.) blieb gesund. Eine zweite mit Sublimat vorbehandelte Maus mit einem Körpergewicht von 33 g blieb am Leben. Sowohl die mit Sublimat allein vorbehandelten Mäuse als auch die Controlmäuse für Salvarsan allein sind 4 Wochen später am Leben, ganz gesund. Die stärkste der mit Sublimat vorbehandelten Mäuse hat einen Tag nach der Salvarsaninjection geworfen, blieb aber ebenfalls ganz gesund.

Am 28. 11. injicirte ich 4 Mäuse mit je 0,4 mg Sublimat subcutan. Am 1. 12. injicirte ich einer dieser 1,75 mg Salvarsan intravenös, ebenso einer normalen Maus. Diese blieb gesund, die Sublimatmaus bekam nach der Injection Krämpfe, starb in 3 Stunden (Maus No. 6).

Zwei Sublimatmäuse, die eine höhere Salvarsandosis (3 mg) erhielten, starben sofort nach der Injection. Die mit Sublimat allein behandelte Maus starb erst am 18. 12., also fast 3 Wochen später.

Anschliessend theile ich die pathologischen Befunde mit:

Maus No. 6 erhält am 28. 11. 0,4 mg Sublimat subcutan (Körpergew. 23 g), am 1. 12. 1,75 mg alkalisches Salvarsan intravenös. Sofort nach der Injection Krämpfe, bleibt aber über 3 Stunden am Leben. Die Leber im grossen und ganzen gut erhalten, nur erscheint die Structur durch Vergrösserung und Quellung der Leberzellen weniger deutlich. Fett findet sich namentlich in den peripheren Antheilen der Acini in grosser Menge. Hyperämie mässigen Grades. Die Niere enthält Fett in geringen Mengen, vorwiegend in den gewundenen Harnkanälchen der Rinde. Selbst im histologischen Bilde eine schwere Schädigung des Epithels bis zur Nekrose und Desquamation, sowie Bildung hyaliner Cylinder. Zwischen Glomerulis und Kapsel findet sich reichlich ausgefallenes körnig-krümeliges Eiweiss. Hyperämie deutlich ausgesprochen. Hochgradigste Hyperämie der Lunge, leichter Grad von Oedem.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Das Gehirn zeigt Hyperämie, aber noch mehr Oedem, sowohl in der Rinde als ganz besonders in der Nähe der Ventrikel.

Maus No. 9, Körpergew. 23 g, erhält am 28. 11. 0,4 mg Sublimat subcutan, am 1. 12. 3 mg Salvarsan intravenös. Tod sofort nach Injection eingetreten.

Mikroskopischer Befund: Die Leber enthält reichlich Fett, das ziemlich gleichmässig über den ganzen Acinus in Form grosser Fetttropfen in den Leberzellen eingelagert sich findet. Die Leberzellen selbst sind durch die Einlagerung des Fettes oft schwer geschädigt, zeigen mangelhafte Kernfärbung. In den centralen Antheilen der Acini erscheinen sie auch nekrotisch. Niere ist eigentlich so gut wie fettfrei, nur ganz vereinzelt enthalten Harnkanälchen in ihren Epithelien Spuren von Fett in Form feinster Tröpfchen. Im histologischen Bilde prägt sich die Hyperämie deutlich aus. Ausserdem besteht eine Quellung des Epithels der Harnkanälchen, deren Lumen mehr oder weniger reichlich körnig geronnenes Eiweiss, sowie auch vereinzelte hyaline Cylinder enthält. Die Milz erscheint blutreich, in ihren Pulpazellen auch zellreich, wodurch die Follikel nur wenig deutlich hervortreten. In der hyperämischen Lunge hochgradiges Oedem.

Gehirnbefund (Prof. Dr. **Marburg**): Viel stärkere Hyperämie und Oedem als bei Maus No. 8. Das Oedem überwiegt die Hyperämie.

Betrachten wir die Versuchsreihe der mit Sublimat vorbehandelten, dann mit Salvarsan injicirten Mäuse, so finden wir, dass eine erhöhte Empfindlichkeit für Salvarsan besteht. Jene Mäuse, die nur Sublimat erhalten hatten, blieben 3 Wochen und länger am Leben, ebenso die nur mit Salvarsan injicirten Thiere, während die vorbehandelten und dann mit Salvarsan injicirten Mäuse sofort oder in kürzester Zeit zu Grunde gingen. Dieser Befund stimmt mit den Angaben anderer Autoren gut überein.

Tokashi und **Miyabe** fanden bei mit Sublimat vorbehandeltem Kaninchen, dass Salvarsaninjection die klinischen Erscheinungen der Nephritis sehr steigere. Weiterhin stellten sie fest, dass Salvarsan allein der gesunden Niere wenig oder gar nicht schade. **Schlasberg** (Dermatol. Zeitschr. 1912) kommt auf Grund experimenteller Untersuchungen zu dem Schlusse, dass eine einzelne intravenöse Salvarsaninjection in der Dosis von 2 cg pro Kilogramm beim Kaninchen gar keine Veränderungen der Nieren bedingen könne. Erst bei Wiederholung der Injectionen und bei höheren Dosen komme es zu pathologischen Veränderungen der Niere. Es erscheint daher die Annahme berechtigt, dass bei Thieren, die durch vorhergehende Hg-Behandlung geschädigt wurden, Salvarsandosen, die von normalen, gesunden Thieren ohne jeden Schaden vertragen werden, schädlich, wie meine Untersuchungen ergeben, oft direct tödtlich wirken.

Auf Grund all dieser Befunde würde ich daher die Frage, ob die Combination von Hg und Salvarsan schädlich wirken könne, dahin beantworten, dass Salvarsan in jenen Fällen eine schädliche Wirkung entfalten könne und wahrscheinlich auch entfalten werde, in denen es in Folge der **Hg-Wirkung bereits zu Schädigung der Nieren** gekommen ist. Ohne Veränderung der Nieren dürfte Salvarsan aller Wahrscheinlichkeit nach auch bei combinirter Behandlung keinen Schaden anrichten, besonders bei intravenöser Injection, da es bei dieser, wie bekannt, sehr rasch ausgeschieden wird.

Meine Befunde geben mir daher nicht die Berechtigung, die combinirte Behandlung für nicht angezeigt zu halten, die unter Umständen auftretenden Schädigungen durch die Combination als solche zu erklären,




sondern enthalten meiner Ansicht nach den deutlichen Hinweis, bei bereits mit Hg behandelten Fällen dem Zustande der Nieren die grösste Aufmerksamkeit zu schenken, bei Veränderungen dieser mit der grössten Vorsicht vorzugehen, eher auf eine Salvarsanbehandlung zu verzichten.

Auf Grund meiner Befunde müsste ich die zweite Frage meiner Arbeit, ob die schädlichen Nebenwirkungen des Salvarsans nur durch besondere, bisher noch unbekannte Verhältnisse bedingt sind, dahin beantworten, dass die schweren Folgen des Salvarsans, richtige Dosirung und fehlerlose Injection vorausgesetzt, nicht durch das Mittel als solches, sondern durch krankhafte Veränderungen des Organismus bedingt sind, in Folge deren das Salvarsan eine besonders schädliche Wirkung entfaltet.

Zur weiteren Unterstützung dieser Ansicht muss ich ausser den bei den Versuchen angeführten Controlthieren, die gesund blieben, noch anführen, dass ich im Verlaufe dieser Arbeit, bei der ich seit Juni d. J. an 100 Kaninchen verbraucht habe, kein von mir nicht vorher absichtlich geschädigtes Thier durch Salvarsan verloren habe, von den beabsichtigten Vergiftungen natürlich abgesehen. Noch heute (Ende 1912) laufen in den Stallungen an 40 Thiere herum, die alle, zum grossen Theile vor Monaten, 4 cg Salvarsan pro Kilo erhielten. Verloren habe ich, um ganz genau zu sein, ein Thier im Anfange der Arbeit durch Luftembolie, ein Thier an Lungenseuche, eines an eitriger Peritonitis, dem beim Messen der Temperatur im Rectum der Darm durchgestossen worden war. Alle anderen Thiere, die ich, um ein Urtheil zu gewinnen, zum Theil seit dem Sommer im Futter habe, sind am Leben geblieben, was jedenfalls auch ein Hinweis ist, dass Salvarsan in mittleren Dosen bei gesunden Thieren keine besonders starke Schädigung bewirken kann[1]). Ich bemerke hierzu, dass ich dies nur bezüglich der einmaligen Injection annehme, über Reinjectionen und deren Folgen in dieser Arbeit kein Urtheil abgeben will.

Während Salvarsan in normalen Dosen bei gesunden Thieren fast unschädlich zu sein scheint, wirkt es bei Veränderungen der Gefässe, besonders der Capillaren, sowie bei Veränderungen der Nieren, ausserordentlich schädlich.

Für die Klinik bieten meine Befunde die Erklärung für die Todesfälle bei sonst normaler Weise gut vertragenen Salvarsandosen, sie geben die Berechtigung und Verpflichtung, das Salvarsan in jenen Fällen und in jenen Stadien der Syphilis von der Behandlung auszuschliessen, in denen wir Gefässschädigungen, besonders Capillarveränderungen, annehmen müssen, also bei der Syphilis in der secundären Periode, bei der schon die Exantheme auf Veränderungen der Gefässe hinweisen. Weiterhin enthalten sie die Mahnung, stets den Zustand der Nieren genau zu beachten, auch bei der combinirten Behandlung mit Hg und Salvarsan

1) Anmerkung während der Correctur: Später ausgeführte mikroskopische Untersuchungen ergaben, dass auch bei diesen Thieren sich Organveränderungen gefunden haben, deren mögliche Abhängigkeit von der Salvarsaninjection vom Collegen Doc. Dr. Mucha untersucht werden wird.



dieses nur dann anzuwenden, wenn keine Veränderungen der Niere vorhanden sind.

Meine Befunde sind wahrscheinlich auch geeignet, die in einzelnen Fällen aufgetretenen Thrombosen, die Richtigkeit der klinischen Auffassung des Entstehens dieser, zu bestätigen.

Sie geben einen Hinweis, einzelne der bei Salvarsanbehandlung beobachteten Eigenthümlichkeiten luetischer Exantheme, so der von Oppenheim zuerst beschriebenen Blutaustritte, zu erklären. Sie stimmen auch in einem weiteren Punkte, der Erklärung der Herxheimer'schen Reaction mit der von Ricker und Knape gegebenen Erklärung überein, indem auch sie die Annahme eines vermehrten Blutzuflusses und einer Blutstauung in den pathologisch veränderten Gefässen wahrscheinlich machen.

Die experimentelle Analyse des Salvarsans, am gesunden und geschädigten thierischen Organismus durchgeführt, ergiebt folgende Befunde:

1. Die **acute** Wirkung des Salvarsans ist keine Arsen-Ionenwirkung, sondern die der ganzen complexen Verbindung; sie unterscheidet sich von jener wesentlich und ist ihr in mancher Beziehung geradezu entgegengesetzt. Bei **chronischer** Wirkung des Salvarsans dürfte in den Gewebszellen die eigentliche Arsen-Ionenwirkung unter Zerfall des Complexes zur Geltung kommen.
2. Salvarsan ist in richtiger Dosirung und bei fehlerloser Injection ein relativ unschädliches Mittel. Jedenfalls weist es für seinen hohen Arsenikgehalt eine sehr geringe Toxicität auf.
3. Die acute tödtliche Vergiftung des gesunden Organismus mit hohen Salvarsandosen ist auf Herzwirkung zurückzuführen. Bei krankem Organismus, besonders bei geschädigtem Gefässsysteme, treten dagegen bereits auf Salvarsangaben, die keine wesentliche Schädigung des Herzens herbeiführen, durch Einwirkung auf die krankhaft veränderten Gefässe schwere Erscheinungen, unter Umständen der Tod ein.

So finden die schweren Folgen des Salvarsans, so weit sie nicht durch Fehler in der Dosirung oder Injection hervorgerufen werden, ihre Erklärung in Veränderungen des Organismus, namentlich des Gefässsystems und der Nieren.

Diese experimentell erhobenen Befunde sind geeignet, die bisher ungeklärten Todesfälle nach Salvarsaninjectionen zu erklären, dadurch die Indicationsstellung des Mittels zu berichtigen.

Wird der Zustand des Organismus genügend berücksichtigt, dann wird es gelingen, die üblen Zufälle bei Salvarsanbehandlung zu vermeiden, von den guten Wirkungen des Mittels vollen Nutzen zu ziehen.



XXVII.

Aus dem Laboratorium der II. med. Klinik in Berlin
(Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Kraus).

Nebenniere und Zuckerstich.

Von

Adolf Jarisch.

(Hierzu Tafeln XVI und XVII.)

Die Entdeckung Mayer's (20), dass beim Kaninchen die doppelseitige Exstirpation der Nebenniere das Zustandekommen der Piqûreglykosurie verhindert, welche später von Kahn (16) und Landau (18) bestätigt wurde, gab Anlass, der Nebenniere eine wichtige Rolle im Zuckerstichmechanismus zuzuweisen. Im Hinblick auf die von Blum (5) entdeckte glykosurische Wirkung des Adrenalins wurde angenommen, dass der in der Rautengrube gesetzte Reiz die Nebenniere veranlasse, ihr specifisches Marksecret, das Adrenalin, in den Kreislauf auszuschütten und dass dieses dann das Glykogen mobilisire. Die unmittelbare Wirkung der Piqûre sei eine Hyperadrenalinämie, die Hyperglykämie (bezw. die Glykosurie) eine secundäre Erscheinung. Zur directen Bestätigung dieser Annahme standen zwei Wege offen. Erstens galt es die Hyperadrenalinämie nachzuweisen. Während Watermann und Smit (32), Watermann (33) den Adrenalingehalt des Blutes nach der Piqûre erhöht fanden, kamen Kahn (16), Brücke (6) Negrin y Lopez (22) zu einem negativen Resultate. Da jüngst Kahn zeigen konnte, dass die Vermehrung des Adrenalins im Blute bei der experimentellen Adrenalinglykosurie nach Injection von 0,1—0,5 mg Adrenalin dem Nachweis mit den gebräuchlichen Methoden entgeht, kommt die Adrenalinbestimmung für den Beweis der Betheiligung der Nebenniere am Zuckerstichmechanismus nicht in Betracht.

Den zweiten Weg beschritt Kahn: Er versuchte den Beweis auf mikrochemischem, d. h. histologischem Wege, zu erbringen.

Ausgehend von der Vorstellung, dass die Intensität der Chromreaction, d. h. die Intensität der Chromaffinität der Markzellen ein Maassstab des Adrenalingehaltes der Nebenniere sei, untersuchte er die Nebennieren von Kaninchen, welche auf der Höhe der Piqûreglykosurie exstirpirt worden waren, histologisch auf die Intensität der Chrombräunung ihrer Markzellen. Dabei ging er so vor, dass er bald die linke, bald die rechte Nebenniere exstirpirte, hierauf den Zuckerstich ausführte, und, nachdem Zucker im Harn aufgetreten war, nach $2^1/_2$ bis 3 Stunden die rechte Nebenniere entfernte. Beide Organe wurden in Chromlösung fixirt, ganz gleich behandelt und die Präparate dann ver-



glichen. Hierauf untersuchte er, ob die Durchschneidung eines Splanchnicus die eine Nebenniere vor dem vom Zuckerstich erwarteten Einflusse schützt und drittens, ob die elektrische Reizung eines Splanchnicus eine Veränderung im Nebennierenmarke hervorruft. Das Resultat war folgendes: Die während der Zuckerstichwirkung im Thiere verbliebene Nebenniere zeigte im Vergleich mit der vor dem Zuckerstich exstirpirten eine hochgradige Abnahme der Chromirbarkeit des Markes. Die Durchschneidung eines Splanchnicus schützt die von ihm versorgte Nebenniere vor der genannten Veränderung. Künstliche rhythmische Reizung eines Splanchnicus verursacht Glykosurie, ohne die Chromreaction des Markes zu beeinflussen. Kahn schloss daraus, dass die Nebennieren nach dem auf dem Splanchnicuswege ihr zugeleiteten Piqûrereiz ihr Adrenalin ausschütten und dadurch die Glykosurie hervorrufen.

Kahn konnte ferner zeigen, dass die im Sinne der Verminderung der Chromreaction veränderte Nebenniere, im Blutdruckversuch geprüft, auch einen geringeren Gehalt an vasoconstringirender Substanz aufwies, als die normale.

Herr Professor Brugsch forderte mich auf, die Resultate Kahn's betreffend, die durch den Zuckerstich bewirkte Veränderung des Nebennierenmarkes nachzuprüfen. Ich möchte an dieser Stelle Herrn Professor Brugsch für die Stellung des Themas meinen Dank sagen.

Methodik.

Der Zuckerstich wurde nach der Methode Eckhart's (11), nachdem in einer vorbereiteten Operation die Membrana atlanto-occipitalis post. freigelegt und gespalten worden war, ausgeführt. Bei der Splanchnicotomie hielt ich mich an die Angaben Schultze's (28). Sämmtliche Operationen wurden streng aseptisch ausgeführt. Betont sei, dass die Thiere nur während der Eröffnung des Abdomens und während des Zuckerstiches mit Aether narkotisirt wurden, um einer eventuellen Einwirkung der Narkose auf das Nebennierenmark [Schur und Wiesel (29)] zu entgehen. Ebenso wurden mit Rücksicht auf den bekannten Einfluss der Abkühlung und Fesselung auf den Kohlehydratstoffwechsel [Boehm und Hofmann (7)] die Thiere nach der Operation mit warmen Tüchern gewärmt und nur die unbedingt nöthige Zeit auf dem Operationsbrett gelassen. Sämmtliche Nebennieren wurden auf operativem Wege gewonnen und unmittelbar in die Fixirungsflüssigkeit gebracht, so dass auch die Einwirkung der Agone [Cevidalli und Leoncini (9)] ausgeschaltet wurde. Der im Harn aufgetretene Zucker wurde durch Reduction Fehling'scher Lösung nachgewiesen und die Quantität polarimetrisch bestimmt.

Histologische Technik.

Alle Nebennieren wurden in gleicher Weise, mit den gleichen Flüssigkeiten, während der gleichen Zeit behandelt. Die Fixirung der lebenswarmen Organe erfolgte in einem Gemisch, welches 90 ccm einer 3,5 proc. Kaliumbichromatlösung und 10 ccm des käuflichen 40 proc. Formols enthielt. In dieser Lösung blieben die Nebennieren 24 Stunden, dann wurden sie auf 48 Stunden in eine 3,5 proc. Kaliumbichromatlösung gebracht und hierauf 48 Stunden in fliessendem Wasser ausgewaschen. Dann wurden die Organe halbirt und z. T. ganz in Celloidin, z. T. die eine Hälfte in Celloidin, die andere in Paraffin eingebettet. Da es in Folge der homogenen Structur der Organe gelang, Celloidinschnitte von 5 μ Dicke zu erzielen, wurde die bedeutend schonendere



Einbettung in Celloidin bevorzugt. Es wurden Schnitte von 5—20 μ Dicke untersucht. Die Resultate sind auf der Tabelle verzeichnet.

Nummer	Datum	Gewicht g	Operation	Zucker g	Exstirpation der anderen Nebenniere nach	linke Nebenniere	rechte Nebenniere	Verhalten der Chr[illegible]
1	12. 11.	—	Exstirpation beider Nebennieren	—	—	dunkel chromirt	dunkel chromirt	=
2	14. 11.	—	do.	—	Exstirpat. beider Nebennieren nach	do.	do.	=
3	20. 11.	—	do.	—		do.	do.	=
4	7. 1.	2200	do.	—		mittelstark chromirt	mittelstark chromirt	=
5	22. 11.	1600	do.	—		dunkel chromirt	dunkel chromirt	=
6	27. 11.	—	Zuckerstich	0,74	$4^1/_2$ Std.	do.	do.	=
7	10. 12	—	do.	0,8	$4^1/_2$ „	mittelstark chromirt	mittelstark chromirt	=
8	28. 2.	1600	do.	0,65	2 „	dunkel chromirt	dunkel chromirt	=
9	16. 12.	—	Exstirpation d. linken Nebenniere, Zuckerstich	1,09	4 Std.	do.	schwach chromirt	>>
10	18. 12.	—	do.	0,25	4 „	do.	sehr schwach chromirt	>>
11	27. 11.	—	do.	0	5 „	do.	keine Chromreaction	>>>
12	2. 12.	—	do.	0	$4^1/_2$ „	do.	schwach chromirt	>>
13	2. 1.	—	Exstirpation d. linken Nebenniere	—	$4^1/_2$ „	do.	etwas blässer wie die linke	>
14	2. 1.	—	Exstirpation d. recht. Nebenniere	—	$4^3/_4$ „	deutlich blässer wie die rechte	mittelstark chromirt	<<
15	10. 1.	2200	extraperitoneale Exstirpation der rechten Nebenniere	—	$4^1/_2$ „	do.	dunkel chromirt	<<
16	13. 1.	1500	extraperitoneale Exstirpation der linken Nebenniere	—	$5^1/_2$ „	dunkel chromirt	sehr schwach chromirt	>>
17	20. 12.	1300	Exstirpation d. linken Nebenniere, Eckhart'sche Op.	—	$4^1/_2$ „	do.	keine Chromreaction	>>>
18	3. 1.	2300	do.	—	4 „	mittelstark chromirt	do.	>>>
19	17. 1.	2300	Exstirpation d. linken Nebenniere	—	$2^1/_2$ „	dunkel chromirt	dunkel chromirt	=
20	28. 1.	1750	Exstirpation d. linken Nebenniere, Zuckerstich	0	$2^1/_2$ „	do.	schwach chromirt.	>>
21	29. 1.	1850	Exstirpation d. recht. Nebenniere, Zuckerstich	0	2 „	schwach chromirt	dunkel chromirt	<<
22	3. 2.	1270	Exstirpation d. linken Nebenniere, Eckhart'sche Op.	—	2 „	dunkel chromirt	schwach chromirt	>>
23	5. 2.	1800	do.	—	2 „	do.	do.	>>
24	25. 2.	1600	Splanchnicotomie links, Eckhart'sche Op.	—	2 „	do.	do.	>>
25	11. 3.	1900	do.	—	$4^1/_2$ „	do.	sehr schwach chromirt	>>>
26	7. 3.	1650	Exstirpation d. recht. Nebenniere, Splanchnicotomie links, Eckhart'sche Op.	—	3 „	do.	dunkel chromirt	=

No. 1—5. Zur Orientirung wurden 5 Paare von Nebennieren von Thieren, an welchen keinerlei Eingriff gemacht worden war, untersucht. Der Vergleich der Präparate ergiebt, dass die beiden Nebennieren eines Thieres den gleichen Grad der Chrombräunung zeigen, dass aber die einzelnen Paare sich von einander hinsichtlich der Chromreaction unterscheiden.

No. 5—8. Die Nebennieren wurden $4^1/_2$ bezw. 2 Stunden nach erfolgreicher Piqûre exstirpirt. Die Marksubstanz zeigte gute Chromirbarkeit.

No. 9—12. Es wurde die linke Nebenniere exstirpirt, die Piqûre ausgeführt und nach 4—5 Stunden die rechte Nebenniere gewonnen.

In zwei Fällen trat kein Zucker im Harn auf. Die rechte Nebenniere zeigte in allen Fällen nur schwache Chromreaction.

Hierauf wurden die bei dieser Versuchsanordnung angewendeten Eingriffe in ihrer Wirkung auf das Nebennierenmark geprüft.

No. 13—14. Die Exstirpation einer Nebenniere, per laparotomiam, bewirkt in $4^1/_2$ Stunden eine deutliche Verminderung der Chromaffinität des Markes der zurückgebliebenen Nebenniere.

No. 15—16. Auch die Exstirpation vom Rücken aus, ohne Eröffnung der Peritonealhöhle (durch Obduction controlirt), wirkt in $4^1/_2$ bis $5^1/_2$ Stunden in der angegebenen Weise.

No. 17—18. Die Exstirpation einer Nebenniere bewirkt im Verein mit der Vorbereitungsoperation für den Zuckerstich (Eckhart) in $4^1/_2$ bis 5 Stunden vollständiges Verschwinden der Chromreaction in der zurückgebliebenen Nebenniere.

Nun wurde untersucht, ob die erwähnte Veränderung schon in 2 bis $2^1/_2$ Stunden zu erzielen sei.

No. 19. Bei einem 2300 g schweren Kaninchen wirkte die Exstirpation einer Nebenniere nicht auf das Mark der anderen ein.

No. 20—21. Zwei Piqûreversuche: ohne dass Zucker im Harn aufgetreten wäre, zeigen beide Nebennieren hochgradige Unterschiede.

No. 22—23. Die Exstirpation einer Nebenniere bewirkt im Verein mit der Eckhart'schen Operation (ohne Zuckerstich) auch binnen zwei Stunden eine hochgradige Veränderung in der zurückgelassenen Nebenniere.

No. 24—25. Nach der Durchschneidung des linken Splanchnicus und Eckhart'scher Operation zeigt sich die linke Nebenniere dunkel chromirt, während die rechte nur blassgelb erscheint.

No. 26. Nach der Exstirpation der rechten Nebenniere und der Eckhart'schen Operation schützt die Durchschneidung des linken Splanchnicus die linke Nebenniere vor dem Verlust ihrer Chromreaction.

Aus den Versuchen geht hervor, dass ein Einfluss des Zuckerstiches auf das Mark der Nebenniere nicht nachweisbar ist. Die nach wirksamem Zuckerstich exstirpirten Nebennierenpaare zeigen gute Chromirung. (Wenn ein Paar etwas blässer erscheint, so beweist dies nichts, da sich nicht alle Kaninchen-Nebennieren gleich intensiv mit Chrom bräunen lassen.) Die nach Exstirpation einer Nebenniere und Zuckerstich in der andern auftretende Veränderung ist nicht auf den Zuckerstich, sondern auf die zur Anwendung kommenden Eingriffe zu beziehen.

Es bleibt die Frage zu beantworten, wodurch die Veränderung im Nebennierenmark entsteht. Eine compensatorische Ausschwemmung des chromaffinen Secretes aus einer Nebenniere nach Exstirpation der anderen ist wahrscheinlich, doch spricht Versuch 19 dagegen, dass dieselbe mikrochemisch nachweisbar wäre.

Es ist bekannt, dass die Laparotomie, Aderlässe und andere chirurgische Eingriffe bei Thieren Hyperglykämie bezw. Glykosurie hervorrufen [Rose (26), Winkler (35), Nishi (23), Redard (25), Minkowski (21)]. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Hyperglykämien unter Betheiligung



des Nebennierenmarkes entstehen (als Adrenalinglykämien), da Nishi zeigte, dass die Vermehrung des Blutzuckers nach Aderlässen auch nach beiderseitiger Nebennierenexstirpation zu Stande komme, dass somit der Mechanismus der in Rede stehenden Hyperglykämie unmittelbar in der Leber angreift.

Die Thatsache, dass die Ausschwemmung des chromaffinen Secretes immer und intensiver als nach blosser Nebennierenexstirpation nach der Eckhart'schen Operation, welche mit der Eröffnung des Duralsackes verbunden ist, eintritt, weist darauf hin, dass die Reaction als Antwort auf den operativen Eingriff aufzufassen sei. Der durch die Operation erzeugte Reiz wird auf dem Wege des Splanchnicus zur Nebenniere geleitet und veranlasst diese zur Abgabe des chromaffinen Secretes, welches vielleicht reparatorisch eingreifen soll.

Nachdem alle Versuche, welche eine Betheiligung der Nebenniere am Zustandekommen der Piqûreglykosurie beweisen sollten, unvollkommen sind, und da ferner nur beim Kaninchen die Nebennierenexstirpation die Piqûre unwirksam macht — bei der Katze und beim Hund kommen Kochsalzglykosurie [Mc. Guigou (13)] und Piqûreglykosurie [Wertheimer und Battez (34)] trotz Epinephrectomie zu Stande — liegt kein Grund vor, der Nebenniere beim Zuckerstichmechanismus eine active Rolle zuzuschreiben.

Da das Adrenalin pharmakologisch auf den peripheren Sympathicus einwirkt, ist es nicht nöthig anzunehmen, dass der centrale Reiz neben dem directen Weg zum Leberglykogen noch den Umweg über das Adrenalin macht. Das Ausbleiben der Piqûrewirkung nach der Epinephrectomie beim Kaninchen dürfte sich aus den Verletzungen bei der Operation erklären lassen. Der rechte Splanchnicus ist in Folge seiner Lage bei der Exstirpation der rechten Nebenniere nicht zu schonen und links kann sehr gut die Manipulation in unmittelbarer Nähe des Ganglion solare die glykogenolytischen Fasern des Splanchnicus schädigen.

Die histologischen Erscheinungen.

Vor der Beschreibung der feineren histologischen Veränderungen im Marke der Nebenniere nach den obengenannten Eingriffen sollen die Secretionserscheinungen unter physiologischen Verhältnissen dargestellt werden. Gelegenheit zu ihrem Studium bot die Untersuchung der 25 normalen Nebennieren.

Mikroskopische Befunde, welche mit der Thätigkeit des Nebennierenmarkes in Verbindung gebracht wurden, meldet die Literatur zahlreiche. Zwei Ansichten stehen einander gegenüber: Gottschau (12), Pfaundler (24), Biedel (2), Hultgren und Andersson (14), Scheel (27) u. a. (Lit. bei Hultgren u. Andersson) sprechen von morphologischen Secretionsproducten; Manasse (19) hingegen und Stoerk und v. Haberer (31) nehmen ein flüssiges Secretionsproduct an. Stoerk und v. Haberer fanden, dass die Granula der Markzellen das chromaffine Secret bereiten und dann von einer gewissen Secretionshöhe ab an das intergranuläre Plasma der Zellen abgeben. Wenn sich so die Zellen bis zu einem gewissen Grade mit chromaffinem Secret beladen haben, beginnt die Diffusion in das Lumen der Gefässe, woselbst es nun nachweisbar wird [Abb. bei Stoerk und v. Haberer und Biedel (3)]. Meine Präparate



bestätigen die Befunde von Stoerk und v. Haberer. Da sich ihre Angaben in der Hauptsache auf den Hund und die Katze beziehen, beim Kaninchen aber ganz charakteristische Erscheinungen auftreten, soll eine Schilderung der Secretionsvorgänge bei meinem Versuchsthiere folgen.

Zur Untersuchung kamen, wie Eingangs erwähnt, Celloidinschnitte in der Dicke von 5—20 μ, sowie Gefrierschnitte. Von jedem Organ wurden Schnitte untersucht: a) im ungefärbten Zustande (dieselben zeigen die phäochrome Substanz nach der Chromfixirung in gelber Farbe), b) mit Hämalaun und Eisen-Alaun-Hämatoxylin, c) mit Hämalaun-Eosin, d) mit Farbstoffen für collagene Fasern, nach van Gieson, mit Eisenhämatoxylin als Kernfärbung, und Mallory's Farbstoff, e) mit Giemsa's Farblösung (auf 10 ccm Aqua dest. 10 Tropfen Farblösung, darin werden die Schnitte 24 Std. gefärbt, hierauf mit $^1/_4$ proc. Essigsäure 1—3 Min. differencirt, Alkohol, Xylol, säurefreier Balsam). Die phäochrome Substanz färbt sich folgendermaassen: mit Eosin braun, mit Eisenalaunhämatoxylin und Mallory's Farbstoff dunkel blauschwarz, mit van Gieson's Farbstoff burgundroth. — Bei der Giemsa-Färbung addirt sich der blaue Farbstoff zur gelben Chromfarbe des Secretes und ergiebt ein leuchtendes Grün, das Bindegewebe erscheint rosa (Abb. 1 und 2).

Wenn man die ungefärbten Präparate bei schwacher Vergrösserung vergleicht, so findet man zwei verschiedene Bilder. Man sieht in einem Falle die gelb gefärbten Markzellen in Balken, Reihen und Gruppen, welche sich scharf von den ungechromten Gewebselementen abheben. Im zweiten Fall erscheint das Mark als unscharf begrenzter gelber Fleck mit einem zierlichen, braunen Netzwerk. Färbt man zwei derartige Präparate, so sieht man im ersten Falle (Abb. 1) die Balken und Gruppen der phäochromen Zellen schön chromirt. Zwischen den Zellgruppen findet man ein Bindegewebsnetz, Venen und sinuöse Räume, welche theils leer sind, theils mit Blutkörperchen untermischtes Serum enthalten. Im zweiten Falle (Abb. 2) erscheinen die Zellen selbst blasser; an Stelle des früher gesehenen Bindegewebsnetzes sieht man ein Netz in der Farbe, das das chromaffine Secret mit dem jeweils angewendeten Farbstoff ergiebt. Mit der gleichgefärbten Masse sind die Venen des Markes erfüllt. Die beiden Bilder entsprechen den von Stoerk und v. Haberer aufgestellten Secretionsphasen, das erste der Secretanreicherung, das zweite der Secretausstossung.

Beim Kaninchen spielt sich der Vorgang in allen Zellen eines bestimmten Theiles des Markes zeitlich gemeinsam ab, sodass die oben beschriebenen verschiedenen Bilder zu Stande kommen. Entsprechend der von Ehrmann (10) gefundenen Thatsache der continuirlichen Adrenalinsecretion findet man sowohl in verschiedenen Schnitten aus verschiedenen Theilen einer Nebenniere als auch oft in einem Schnitte beide Secretionsphasen (Abb. 1 zeigt im linken unteren Theil einige secreterfüllte Venen — der Beginn der zweiten Secretionsphase).

Entsprechend dem in Abb. 1 sichtbaren Netzwerk von Bindegewebsfasern, welches die einzelnen Gefässe verbindend, zwischen den Markzellgruppen liegt, ist ein System anastomosirender Capillaren anzunehmen, welche im leeren Zustande collabiren und als solides Netzwerk imponiren. Merkwürdiger Weise halten fast alle Autoren (Lit. bei Hultgren und Andersson) das bindegewebige Netzwerk für solide Scheidewände, welche die einzelnen Markzellverbände scheiden, trotzdem Arnold (1) (1866) nach der Untersuchung künstlicher Injectionspräparate mit Berliner Blau zu folgendem



Resultate kam: „Ohne Prüfung von Injectionspräparaten wird man von der Anwesenheit solcher Gefässe in den Septa sich kaum überzeugen können. — Man würde es nicht für möglich halten, dass ein ziemlich starkes Gefäss sich in Falten legen und so der Beobachtung entziehen könnte". Das Secretionsstadium II ergiebt ein physiologisches Injectionspräparat. Dass dieses Kanalsystem mit dem Kreislauf offen communicirt, ergiebt sich sowohl aus der Angabe Arnold's als auch aus der genauen Beobachtung nicht injicirter Präparate. Man entdeckt oft Stellen (Abb. 4), an denen man die Capillaren in die Gefässe einmünden sieht. Die Wände der Capillaren sind sehr zart, sodass man meinen könnte, die in den Capillaren enthaltenen Blutkörperchen lägen frei zwischen den Markzellen. Dementsprechend ist die Angabe, dass die Kerne der Markzellen in dem dem Gefäss abgewendeten Theile der Zellen liegen, nur auf die Zellen in der Umgebung der grösseren, mit einer Bindegewebsscheide versehenen Gefässe aufrecht zu erhalten. Häufig findet man in den Gefässen der Zona reticularis eosinophile Zellen. In manchen Fällen erscheinen die Capillaren völlig mit Eosinophilen angeschoppt — eine sehr bemerkenswerthe Erscheinung!

Stoerk und v. Haberer sind der Ansicht, dass das chromaffine Secret von dickflüssiger, colloidaler, schleimartiger Consistenz sei. Abgesehen davon, dass eine specifische Schleimfärbung nicht zu erzielen ist, scheint einiges dafür zu sprechen, dass das Secret dünnflüssig sei und sich als solches leicht dem Serum beimengt bezw. in dasselbe diffundirt und dasselbe chromaffin macht: 1. Die oft zu beobachtende innige Vermengung der gechromten Massen in den Venen mit rothen Blutkörperchen; 2) die verschiedene Intensität der Chrombräunung in den verschiedenen Gefässen; 3. an der Rindenmarkgrenze findet man regelmässig dort, wo sich das Mark im Stadium der Secretausstossung befindet, in den benachbarten Gefässen der Zona reticularis chromgelbe Massen, welche peripheriewärts schnell blass werden und in das ungechromte Serum übergehen (Abb. 5). (Betont sei, dass dieser Befund auch an Nebennieren erhoben wurde, welche mit der Umgebung möglichst rasch excidirt wurden und ohne berührt zu werden, in die Fixationsflüssigkeit gebracht wurden). Wenn die Markzellen mit der Secretausstossung noch nicht begonnen haben, findet sich die genannte Erscheinung nicht (Abb. 6).

Wie Gottschau und Biedel angaben, konnte auch ich in dem aus der Nebennierenvene tropfenden Blute kleine lichtbrechende Körnchen finden. Es liegt nahe, dieselben, wie es Pfaundler gethan hat, mit den in den Venen und Capillaren sichtbaren Körnchen zu identificiren. Diese Körnchen (Abb. 4 und 7) finden sich in den verschiedensten Grössen bis zur Grösse eines rothen Blutkörperchens im Serum eingebettet. Eine Färbung dieser Körnchen wurde weder mit den oben angegebenen Farbstoffen, noch mit Sudan, Nilblausulfat oder Osmiumsäure an Gefrierschnitten erzielt.

Im Markzellprotoplasma finden sich häufig Structuren, die ganz charakteristisch in peripheren Theilen der Markzellen angeordnet sind. Sie sind theils unregelmässig polygonal, theils birnenförmig, theils plump stäbchenförmig. Morphologisch stimmen sie mit analogen von Stoerk und v. Haberer beschriebenen Gebilden überein, nur konnte ich die von den Autoren angegebene Färbung nicht in befriedigender Weise erzielen. Sie erscheinen darum in meinen Präparaten als Vacuolen. Bemerkenswerth ist, dass diese Gebilde oft nur spärlich, oft aber in grossen Mengen anzutreffen sind. So zeigt Abb. 8 ein Präparat der

linken Nebenniere Nr. 5, in dem das Mark durch die zahlreichen Vacuolen fast ein schaumiges Aussehen erhalten hat. In einem anderen Gesichtsfelde desselben Präparates kann man hingegen nur vereinzelte Vacuolen sehen. Vielleicht handelt es sich da auch um einen Secretionsvorgang. Mit Sicherheit konnte der Austritt dieser Elemente der Markzellen in das Capillarlumen nicht nachgewiesen werden.

Es können demnach nur die Secretionserscheinungen der chromaffinen Componente des Nebennierenmarksecretes als sichergestellt betrachtet werden. Letzteres wird von den Granulis der Markzellen erzeugt und diffundirt dann in das intergranuläre Plasma, um von demselben, sei es spontan, sei es auf centrale Einflüsse hin, in das Lumen der Blutgefässe abgegeben zu werden, wo es sich mit dem Serum vermengt und dem Kreislauf zugeführt wird.

Im ersten Abschnitte wurde gezeigt, dass man die Ausschwemmung des chromaffinen Secretes künstlich hervorrufen kann und dass dieselbe unter dem Einfluss des Nervensystems steht bezw. dass die Durchschneidung des versorgenden Splanchnicus die künstliche Beeinflussung der Secretabgabe verhindert. Das Mark einer Nebenniere, welches nach dem im ersten Abschnitte präcisirten Eingriffe schon makroskopisch als blass und schwach chromirt erscheint, zeigt im mikroskopischen Bild oft vollkommenes Fehlen der Chromreaction. Eine Färbung mit Giemsa-Lösung lässt den grünen Farbenton vollständig vermissen (Abb. 3). In anderen Fällen ist das Mark scheckig, gechromte und ungechromte Zellgruppen wechseln mit einander ab. Sucht man sich eine gechromte Gruppe mit der starken Vergrösserung heraus (Abb. 7), so sieht man, dass auch hier nicht alle Zellen den gleichen Grad der Chromfärbung zeigen, und dass die Chromfärbung an die Granula des Plasmas gebunden ist, während das intergranuläre Plasma farblos ist. Die Entstehung beider Bilder dürfte davon abhängen, ob der Reiz die Markzellen im Stadium der Secretbildung oder der Secretausstossung trifft. Der Befund gechromter Granula im ungechromten Protoplasma der Markzellen einer gereizten Nebenniere deutet darauf hin, dass nur das dem intergranulären Plasma abgegebene Secret mobilisirungsbereit ist.

Die auf der Höhe der Piqûreglykosurie exstirpirten Nebennierenpaare zeigen bei guter Chromirung hauptsächlich das Bild der Secretausstossung. Der Operationsreiz hat eben die Nebennieren zu stärkerer Secretabgabe angeregt. — Da der Reiz beide Nebennieren trifft, ist der Effect nicht so intensiv, wie nach einseitiger Nebennierenexstirpation, wobei noch die Manipulation im Abdomen die Wirkung verstärkt.

Zusammenfassung.

1. Die histologische Untersuchung des Markes der Nebennieren giebt keinen Anlass, beim Zustandekommen der Piqûreglykosurie neben der directen Sympathicuswirkung eine Betheiligung der Nebennieren anzunehmen.
2. Durch Exstirpation einer Nebenniere, besonders aber in Verbindung mit der Eckhart'schen Operation, lässt sich in der anderen



Nebenniere eine hochgradige Verarmung an chromaffiner Substanz erzeugen, welche

3. von der Intactheit des Splanchnicus abhängig ist.
4. Die chromaffine Componente des Nebennierenmarksecrets wird in den Markzellen producirt und dann in das Gefässsystem ausgestossen. Beim Kaninchen erfolgen die einzelnen Phasen dieses Processes in den einzelnen Provinzen des Markes zeitlich getrennt.

Erklärung der Abbildungen auf Tafeln XVI und XVII.

Abbildung 1. Aus der linken Nebenniere des Kaninchens No. 17. Giemsa. Zeiss, Apochr. 8,0 mm. C. O. 6. Die Markzellen befinden sich im Stadium der Secretanhäufung, und erscheinen grün. Zwischen ihnen liegt ein Netz rother Bindegewebsfasern. Um die grösseren Gefässe stehen die Markzellen pallisadenartig wie ein zweireihiges Cylinderepithel. Die Gefässe enthalten Serum, vermengt mit rothen Blutkörperchen (V^1). Im unteren Theil ist eine Vene mit blassgrünem (V^2), und eine mit dunkelgrünem Inhalt (V^3). (Beginn der Secretausstossung im Ursprungsgebiet). An drei Stellen der Rindenmarkgrenze sieht man Gefässe der Zona reticularis in das Mark eintreten. In dem Gefässe links unten sieht man die S. 526 beschriebene Erscheinung des Uebergangs gechromter Massen in ungechromtes Serum. Die blauen Zellen, welche inselartig im Mark eingesprengt sind, gehören zur Rinde; wie die Rindenzellen enthalten sie zahlreiche Fetttröpfchen. Oft lässt sich an Serienschnitten ihr Zusammenhang mit der Rinde feststellen.

Abbildung 2. Aus der linken Nebenniere des Kaninchens No. 8. Giemsa. Zeiss, Apochr. 8,0 mm. C. O. 6. Stadium der Secretausstossung. Die Zellen sind hell, in den Capillaren und Venen grünes Secret. Bei N der Querschnitt einer Nervenfaser.

Abbildung 3. Aus der rechten Nebennniere des Kaninchens No. 10. Giemsa. Zeiss, Apochr. 8,0 mm. C. O. 6. Die ganze chromaffine Substanz des Markes ist ausgeschwemmt. Das Protoplasma der Markzellen färbt sich nur blass-violett.

Abbildung 4. Aus der linken Nebenniere des Kaninchens No. 15. Eisenhämatoxylin-van Gieson. Zeiss, Apochr. 3,0 mm. C. O. 6. Um die grösseren Venen stehen Markzellen pallisadenartig. Zwischen den Zellreihen eine Capillare, welche rothe Blutkörperchen enthält und mit den Venen communicirt. Endothelkerne dunkel, in's Lumen vorspringend.

Abbildung 5. Aus der linken Nebenniere des Kaninchens No. 20. Hämalaun. Zeiss, Apochr. 3,0 mm. C. O. 4. Secretausstossung. Die Zellen sind hell, in den Venen und Capillaren gechromtes Secret, welches sich mit dem Serum in den benachbarten Venen der Zona reticularis vermengt.

Abbildung 6. Aus der linken Nebenniere des Kaninchens No. 9. Hämalaun. Zeiss, Apochr. 3,0 mm. C. O. 4. Secretanhäufung. Markzellen dunkel chromirt. In den Gefässen des Markes und der Zona reticularis keine gechromten Massen.

Abbildung 7. Aus der rechten Nebenniere des Kaninchens No. 20. Hämalaun. Eine Gruppe gechromter Zellen, in dem sonst ungechromten Marke wurde mit starker Vergrösserung (Zeiss, Apochr. 2,0 mm. C. O. 12) herausgesucht. Nicht alle Zellen sind gleich intensiv gelb. Die Gelbfärbung ist an die Granula gebunden. Man sieht eine Capillare, welche in ein grösseres Gefäss mündet. In letzterem einige Secretkörnchen.

Abbildung 8. Aus der linken Nebenniere des Kaninchens No. 5. Hämalaun. Eosin. Zeiss, Apochr. 3,0 mm. C. O. 6. In den peripheren Theilen der Markzellen zahlreiche verschieden grosse Vacuolen.



Literatur-Verzeichniss.

1) Arnold, Beitrag zur feineren Structur und Chemismus der Nebennieren. Virchow's Arch. 1866. Bd. 35. S. 64.
2) Biedel, A., Beiträge zur Physiologie der Nebennieren. Pflüger's Arch. 1897. Bd. 67. S. 443.
3) Derselbe, Die innere Secretion. 1913.
4) Biedel, A., und Wiesel, Ueber die functionelle Bedeutung der Nebenorgane des Sympathicus (Zuckerkandl) und der chromaffinen Zellgruppen. Pflüger's Arch. 1902. Bd. 91.
5) Blum, F., Ueber Nebennierendiabetes. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901. Bd. 71.
6) Derselbe, Weitere Mittheilungen zur Lehre vom Nebennierendiabetes. Pflüger's Arch. Bd. 90. S. 617.
7) Boehm, R., und Hofmann, A., Fesselungs- und Abkühlungsdiabetes der Katzen. Arch. f. exp. Path. 1878. Bd. 8. S. 271.
8) Brücke, E. Th. v., Zur Kenntniss der Piqûreglykosurie. Münch. med. Wochenschrift. 1911. S. 1389.
9) Cevidalli, A., und Leonici, F., cit. nach Centralbl. f. Biochemie u. Biophysik. 1910. No. 219.
10) Ehrmann, Zur Physiologie und experimentellen Pathologie der Adrenalinsecretion. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906. Bd. 55. S. 39.
11) Eckhart, C., Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Giessen 1869. Bd. 4. S. 11.
12) Gottschau, Biol. Centralbl. 1884. Bd. 3. S. 565.
13) Mc. Guigou, Americ. Journ. of Physiol. 1910. Bd. 26. p. 287.
14) Hultgren, E., und Andersson, A., Studien zur Physiologie und Anatomie der Nebennieren. Leipzig 1899.
15) Kahn, R. H., Zur Frage der inneren Secretion des chromaffinen Gewebes. Pflüger's Arch. 1909. Bd. 128. S. 519.
16) Derselbe, Zuckerstich und Nebenniere. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 140. S. 209.
17) Kahn und Starkenstein, E., Pflüger's Arch. 1911. Bd. 139. S. 181.
18) Landau, E., Experimentelle Nebennierenstudien. Dorpat 1908.
19) Manasse, B., Ueber die Beziehungen der Nebennieren zu den Venen und dem venösen Kreislauf. Virchow's Arch. Bd. 135. S. 263.
20) Mayer, A., Sur le mode d'action de la piqûre diabétique. Compt. rend. soc. de Biol. 1906. p. 1123.
21) Minkowski, O., Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893. Bd. 31. S. 85.
22) Negrin y Lopez, J., Zur Frage nach der Genese der Piqûreglykosurie. Pflüger's Arch. 1912. Bd. 145. S. 311.
23) Nishi, M., Ueber den Mechanismus der Blutzuckerregulation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909. Bd. 61. S. 186.
24) Pfaundler, M., Anatomie der Nebennieren. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. in Wien. 1892. Bd. 101. Abth. 3. S. 518.
25) Redard, P., Revue de chirurgie. 1886. p. 724.
26) Rose, U., Der Blutzuckergehalt des Kaninchens, seine Erhöhung durch den Aderlass, durch die Eröffnung der Bauchhöhle und durch die Nierenausschaltung und sein Verhalten im Diuretindiabetes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 50. S. 15.
27) Scheel, Nebenniere—Secretkörnchen. Virchow's Arch. Bd. 192. S. 494.
28) Schultze, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899. Bd. 43.
29) Schur und Wiesel, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des chromaffinen Gewebes. Wiener klin. Wochenschr. 1907. No. 40.



30) Schur und Wiesel, Ueber das Verhalten des chromaffinen Gewebes bei der Narkose. Wiener klin. Wochenschr. 1908. No. 8.
31) Stoerk, O., und Haberer, H. v., Beitrag zur Morphologie des Nebennierenmarkes. Arch. f. mikrosk. Anatomie. 1908. Bd. 72. S. 481.
32) Watermann, N., und Smit, H. J., Nebenniere und Sympathicus. Pflüger's Arch. Bd. 128. S. 198.
33) Watermann, N., Nebenniere und Zuckerstich. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 142. S. 104.
34) Wertheimer, E., und Battez, S., Sur les nerves glyco-sécréteurs. Arch. intern. de Physiol. 1910. Bd. 9. p. 363.
35) Winkler, F., Arch. f. Physiol. 1911. Bd. 24. S. 311.

XXVIII.

Aus dem serologischen Laboratorium der psychiatrischen und Nervenklinik der Kgl. Charité in Berlin.

Ueber das Schicksal des Salvarsans im menschlichen Körper.

Von

Frenkel-Heiden und **E. Navassart.**

(Mit 4 Curven im Text.)

Wie bereits in einer „Vorläufigen Mittheilung"[1]) berichtet wurde, fanden wir im Gegensatz zu den Angaben mancher Autoren, dass das As nach einer Salvarsan-Einverleibung wochen- und monatelang in dem Körper verbleibt. Einige Untersucher gaben die Zeit der Elimination des As auf 3,5 oder 10 Tage, höchstens 20 Tage, an, sowohl bei intravenöser wie intramusculärer und subcutaner Anwendung. Wir haben an der citirten Stelle die Literatur angegeben. Dort hoben wir hervor, dass die gravimetrischen Methoden, das As als As_2S_3 oder als $Mg_2As_2O_7$ zu bestimmen, sich für die vorliegenden Untersuchungen wegen der minimalen Quantitäten des Arsens nicht eignen. Versuche mit dieser Methode ergaben uns nur für die ersten Tage eine wägbare Menge von As, während in den nächstfolgenden Tagen schon garnichts oder nur noch minimale Quantitäten gefunden wurden, sodass von einer gravimetrischen Bestimmung abgesehen werden musste.

Fischer und Hoppe haben das Arsen als $Mg_2As_2O_7$ (Magnesiumpyroarseniat) bestimmt, und sie fanden in den ersten Tagen in dem Harn Mengen von 0,0051—0,0792 g As, in den nächstfolgenden Tagen konnten sie nichts mehr nachweisen.

So ausgezeichnet also die gravimetrische Methode, As als $Mg_2P_2O_7$ oder als As_2S_3 zu bestimmen, ist, so reicht sie eben zur Bestimmung von Mengen von unter 0,5 mg nicht mehr aus. Wir möchten hier betonen, dass wir in etwa 300 Einzelanalysen niemals in der 24stündigen Harnmenge mehr als 0,006 g As gefunden haben.

Wie wir bereits in der „Vorläufigen Mittheilung" berichteten, hat sich als Zerstörungsmethode am Besten eine Mischung von concentrirter Schwefelsäure und Salpetersäure bewährt. Die Tagesmengen Harn bezw. Fäces wurden nach Eindampfung im Wasserbade bis zur Trockene mit den wirksamen Mengen dieser Mischung (1 Vol. H_2SO_4 zu 4 Vol. HNO_3) versetzt und so lange behandelt, bis keine rothen Dämpfe von NO_2 mehr

1) Berliner klin. Wochenschr. 1911. No. 30.



entwichen. Dann wurde die Masse im Kjeldahl-Kolben über der Gasflamme unter successivem weiteren Zusatz des Säuregemisches bis zur Farblosigkeit behandelt. Nachdem die Flüssigkeit frei von Salpetersäure und salpetriger Säure geworden war, wurde sie bis auf einen Gehalt von etwa 15 pCt. Schwefelsäure verdünnt. Auch andere Zerstörungsmethoden mit verschiedenen Oxydationsmitteln wurden versucht. Die sonst vortreffliche Zerstörung mit Kaliumchlorat und Salpetersäure erwies sich als ungeeignet, wie auch Salkowski in einer eingehenden Arbeit[1]) mittheilt, da selbst Spuren von Chlor die Arsenwasserstoffentwicklung wesentlich hindern, und durch die zugesetzte Salpetersäure sich immer ein Verlust von As herausstellen wird, welches sich als Chlorid verflüchtigt.

Wir haben daher durchweg mit einem Gemisch von Salpetersäure und Schwefelsäure als Zerstörungsmittel gearbeitet, ein Verfahren, das auch von Salkowski besonders empfohlen wird.

Für die qualitative und quantitative Bestimmung diente der Arsen-Metallspiegel. In denjenigen 24 stündigen Harnmengen, wo reichlich Arsen vermuthet wurde, wie besonders aus den ersten Tagen einer intravenösen Injection, haben wir Parallelversuche angestellt, in denen das Arsen als $Mg_2As_2O_7$ (Magnesiumpyroarseniat) bestimmt wurde. Wir erhielten mit der gravimetrischen Methode stets höhere Werthe wie mit Hülfe des Metallspiegels. Bei Anwesenheit von nur geringen Mengen wurde kein wägbarer Niederschlag gefunden, während der Arsenspiegel positiv ausfiel, sodass diese Fälle bei Anwendung der gravimetrischen Methode als arsenfrei imponirt hätten.

Die nach Zerstörung der organischen Substanz des Harnes bezw. der Fäces zurückbleibende stark schwefelsäurehaltige krystallinische Masse wurde in Wasser aufgenommen und bis zu etwa 15 pCt. Schwefelsäuregehalt verdünnt, darauf successiv und vorsichtig in den March'schen Apparat gebracht. Man hat darauf zu achten, dass das entweichende Arsen-Wasserstoffgas vollständig verbrannt wird und nachdem die ganze zu untersuchende Substanz hinzugefügt ist, wird weiter noch etwa $^1/_4$ Stunde lang H_2-Gas durchgeleitet. Die Operation wird dann unterbrochen und nach dem Erkalten das Arsenröhrchen an dem Theil, wo der Spiegel liegt, abgeschnitten und mit dem Spiegel abgewogen; darauf wird der Spiegel in Kaliumhypochlorit aufgelöst, das Röhrchen mit destillirtem Wasser, dann mit Alkohol und Aether ausgespült und bis zur Gewichtsconstanz getrocknet.

Die Differenz ergiebt das Quantum des Spiegelmetalls.

Man kann in dieser Weise mit Spiegeln bis $^1/_{10}$ mg Arsengehalt verfahren. Für kleinere Mengen stellten wir aus mehreren Spiegeln eine Arsenspiegelscala her, sodass in dieser Weise auch die Mengen zwischen $^1/_{10}$—$^1/_{30}$ mg mit einem minimalen Grenzfehler sehr gut berücksichtigt werden konnten.

Die Feinheit der Reaction im March-Berzelius-Apparat geht, wie bereits erwähnt wurde, viel weiter, so dass noch 0,0007 mg As mit

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 36.



Sicherheit nachzuweisen sind; nach der Modification von Strzyzowsky sogar noch 0,0001 mg; auch von Lokemann wurde die Feinheit der Reaction so weit gebracht, dass Mengen wie 0,0001 mg sicher nachzuweisen waren.

Wir haben nicht nöthig, diese so minimalen Mengen zu berücksichtigen, um so weniger, als die Frage, ob solche minimale Spuren von As nicht auch in normalen Geweben anwesend sind, nicht entschieden ist. (Nach Gauthier sollen normale Gewebe arsenhaltig sein.) Wir haben daher nur Mengen bis zu $^1/_{30}$ mg berücksichtigt. Weder durch die Gutzeit-Hager'sche Reaction, noch durch die biologische Methode bekamen wir dort positive Reaction, wo die March'sche Probe negativ ausgefallen war, der March'sche Apparat hat aber ausserdem den nicht zu unterschätzenden Vorzug, dass man die Röhrchen aufbewahren und die Stücke des Arsenspiegels aus verschiedenen Röhren vergleichen resp. wägen kann.

Wir geben hier die Protokolle unserer Versuche bei der Salvarsaninjection und beginnen mit der Ausscheidung des Arsens im Harn bei intramusculärer resp. subcutaner Application.

Lfd. No.	Patient	Datum	Harnmenge in 24 Std. ccm	Arsenmenge mg	Bemerkungen
1	Bött.	16. 10. 1910	320	0,08	0,3 g Salvarsan am 15. 10. 1910.
		17. 10. 1910	850	0,7	
		18. 10. 1910	270	0.1	
		19. 10. 1910	540	0.8	
		20. 10. 1910	410	0,3	
		21. 10. 1910	250	0,1	
		22. 10. 1910	1210	0,12	
		23. 10. 1910	1050	0,60	
		24. 10. 1910	1100	0,50	
2	Str.	9. 12. 1910	520	0,15	Zweimal 0,6 g. Erstes Mal am 8. 12. 1910, zweites Mal am 11. 1. 1911.
		10. 12. 1910	490	0,075	
		11. 12. 1910	1050	0,4	
		15. 12. 1910	1290	0,6	
		22. 12. 1910	1010	0,7	
		4. 1. 1911	1200	0,4	
		8. 1. 1911	1100	0,1	
		9. 1. 1911	1030	0,5	
		10. 1. 1911	1080	0,4	
		11. 1. 1911	1400	1,3	
		14. 1. 1911	1380	1,8	
		20. 1. 1911	1830	0,5	
		4. 2. 1911	1210	0,7	
		9. 2. 1911	1250	0,5	
		19. 2. 1911	1180	0,3	
		29. 2. 1911	1100	0,2	
		13. 3. 1911	680	0,1	
		14. 3. 1911	490	0,08	
		20. 3. 1911	810	0,1	
		7. 4. 1911	1250	0,075	
		23. 4. 1911	1490	0,075	
3	Gas.	18. 1. 1911	980	0,3	0,4 g am 18. 1. 1911. Zweites Mal 0,4 g am 1. 2. 1911.
		27. 1. 1911	470	0,7	
		22. 2. 1911	1600	0,6	
		7. 4. 1911	1020	0,4	





Lfd. No.	Patient	Datum	Harnmenge in 24 Std. ccm	Arsenmenge mg	Bemerkungen
4	Ro.	9. 12. 1910	1210	0,9	0,5 g am 9. 12. 1910. Zweites Mal 0,5 g am 23. 12. 1910.
		15. 12. 1910	870	0,8	
		17. 12. 1910	680	0,5	
		23. 12. 1910	1400	1,3	
		24. 12. 1910	1080	1,1	
		25. 12. 1910	750	0,8	
5	E. Stt. . . .	6. 5. 1911	490	1,2	0,3 g am 5. 5. 1911.
		7. 5. 1911	800	0,4	
		8. 5. 1911	1100	0,6	
		9. 5. 1911	710	0,8	
		10. 5. 1911	740	0,6	
		11. 5. 1911	520	0,4	
		12. 5. 1911	1280	0,8	
6	Kn.	2. 4. 1911	240	0,5	0,4 g am 1. 4. 1911.
		3. 4. 1911	580	0,075	
		9. 4. 1911	520	0,1	
		10. 4. 1911	310	0,2	
7	Leid.	29. 4. 1911	600	1,5	0,4 g am 28. 4. 1911.
		30. 4. 1911	1250	0,08	
		1. 5. 1911	610	0,8	
		2. 5. 1911	525	0,5	
		3. 5. 1911	1100	1,0	
		4. 5. 1911	1670	0,4	
		5. 5. 1911	620	0,3	
		6. 5. 1911	490	0,3	
		7. 5. 1911	850	0,8	
		8. 5. 1911	1200	0,5	
		9. 5. 1911	1440	0,5	
		10. 5. 1911	1350	0,5	
		17. 5. 1911	1570	0,3	
		18. 5. 1911	1300	0,4	
		19. 5. 1911	1510	0,1	
8	Fr. Lo. . . .	20. 5. 1911	1400	0,2	
		21. 5. 1911	1470	0,3	
		22. 5. 1911	1450	0,3	
		23. 5. 1911	1120	0,3	
		24. 5. 1911	1200	0,2	
		25. 5. 1911	1810	1,2	Menstruationstag.
		26. 5. 1911	1120	0,8	
		27. 5. 1911	700	0,4	
		28. 5. 1911	1650	0,3	
		29. 5. 1911	920	0,15	
		30. 5. 1911	900	0,2	
		31. 5. 1911	1220	0,2	
		1. 6. 1911	1180	0,15	
		2. 6. 1911	1320	0,1	
		3. 6. 1911	1620	0,15	
		4. 6. 1911	1570	0,10	

Man kann aus diesen Tabellen schliessen, dass die Ausscheidung des Arsens bei der intramusculären bezw. subcutanen Injection des Salvarsans fast constant sich vollzieht; in den ersten Tagen tritt meistens eine grössere Menge von Arsen auf, jedoch geschieht das nicht ohne Ausnahme; bei manchen Patienten fanden sich bei intramusculärer bezw. subcutaner Injection eine Latenzzeit von 1—2 Tagen, in welchen nur Spuren von Arsen im Harn nach-

weisbar waren. Die grösste Menge Arsen in 24 Stunden Harn beträgt in der Tabelle 1,5 mg (L., No. 7). Bemerkenswerth ist es auch, dass an dem Tage des Menstruationsbeginns die Menge des Arsens sich beträchtlich vergrösserte. Nach Gauthier soll das normale Menstruationsblut As-haltig sein, ferner haben Marie und Julius Ries[1]) in einer wichtigen Arbeit Arsen in der normalen Uterusschleimhaut nachgewiesen und gefunden, dass die prämenstruell geschwellte Schleimhaut den grössten As-Gehalt zeigt, während im postmenstruellen Stadium die Schleimhaut As-frei ist.

Die Ausscheidung des Arsens bei dieser Art der Einverleibung geht aber im Ganzen gleichmässig vor sich, und beträgt im Mittel etwa 0,4 bis 0,5 mg Arsen.

Die folgende Tabelle hat den Zweck, über die Dauer und Schnelligkeit der Ausscheidung nach intramusculärer bezw. subcutaner Einspritzung Auskunft zu geben.

Lfd. No.	Patient	Datum	Stunden	Harnmenge in 24 Std. ccm	Arsenmenge mg	Bemerkungen
8	Dr. L. . . .	21. 3. 1911	24	1520	0,08	0,5 g Salvarsan August 1910.
9	Fr. Po. . . .	14. 3. 1911	24	1300	0,2	0,5 g Salvarsan December 1910.
		25. 4. 1911	24	1500	0,1	
		5. 5. 1911	24	1200	0,05	
10	Fr. Kühn. .	12. 4. 1911				
		$8^1/_2$ Uhr Nachm.	$2^1/_2$	550	0,4	0,4 g um 6 Uhr Nachmittags.
		$10^1/_2$ „ „	2	260	0,05	
11	Ad.	29. 3. 1911				
		11—1 Uhr	2	150	0,3	Zweimal 0,4 g. Erstes Mal am 29. 3. 1911 um 11 Uhr Vorm., zweites Mal am 19. 5. 1911.
		1—3 „	2	100	0,3	
		3—5 „	2	220	0,3	
		5—7 „	2	225	0,2	
		29./30. 3. 1911				
		7—1 Uhr	18	525	0,15	
		30.—31. 3. 1911	24	1725	0,3	
		8. 4. 1911	24	800	0,1	
		19. 5. 1911	24	480	0,3	
		20. 5. 1911	24	570	0,3	
		21. 5. 1911	24	840	0.4	

Wir sehen, dass die Dauer der Ausscheidung mehrere Monate betragen kann, wie z. B. bei Patient No. 8 (Dr. L.); bei diesem wurde noch nach 7 Monaten 0,08 mg As in dem Harn nachgewiesen[2]).

Was die Schnelligkeit der Elimination anbetrifft, so können wir sagen, dass die Ausscheidung gleich mit der ersten Harn-Emission beginnt; sie giebt in den ersten Stunden bei manchen Patienten die maximale Menge des ausgeschiedenen Arsens, so dass in 150 ccm Harn, welcher innerhalb 2 Stunden ausgeschieden wurde, 0,3 mg As nachgewiesen werden konnten, während in den nächstfolgenden Tagen (2. Tag) selbst im

1) Münchener med. Wochenschr. 1912. No. 20.

2) Die Arbeit von Böttcher erwähnt die Untersuchungen Loeb's, welcher analoge Befunde angiebt. Med. Klinik. 1911.



24 Stunden-Harn (1725 ccm) nicht mehr als 0,3 mg As eliminirt wurde (Pat. No. 11, Ad.).

Die Resultate der Ausscheidung des Salvarsans nach intravenöser Injection sind aus nachfolgenden Tabellen zu ersehen.

Lfd. No.	Patient	Datum	Harnmenge in 24 Std. ccm	Arsenmenge mg	Bemerkungen
12	Mey.	5 Std. n. d. Inj.	380	5,1	0,6 g am 3. 5. 1911.
		3.—4. 5. 1911	420	1,4	
		5. 5. 1911	790	0,08	
		6. 5. 1911	820	0,15	
		7. 5. 1911	950	0,8	
		8. 5. 1911	890	0,1	
		9. 5. 1911	1180	0,3	
		10. 5. 1911	780	0,1	
		11. 5. 1911	810	0.05	
		12. 5. 1911	800	0,2	
		13. 5. 1911	430	0,15	
		14. 5. 1911	770	0,1	
		15. 5. 1911	800	0,07	
13	O. St.	6. 5. 1911 (12 Std.)	300	3,3	Zweimal 0,6 g. Erstes Mal am 5. 5. 1911, zweites Mal am 29. 5. 1911.
		7. 5. 1911	900	0,8	
		8. 5. 1911	650	0,4	
		9. 5. 1911	1100	0,3	
		10. 5. 1911	1800	0,5	
		11. 5. 1911	2000	0,6	
		12. 5. 1911	850	0,4	
		13. 5. 1911	1600	0,5	
		14. 5. 1911	950	0,7	
		15. 5. 1911	400	0.09	
		16. 5. 1911	820	0,2	
		17. 5. 1911	480	0,3	
		18. 5. 1911	870	0,1	
		19. 5. 1911	1240	0,15	
		20. 5. 1911	780	0.15	
		21. 5. 1911	1760	0,2	
		22. 5. 1911	1200	0,1	
		23. 5. 1911	1240	0,08	
		24. 5. 1911	1200	0,1	
		25. 5. 1911	520	0,09	
		26. 5. 1911	1490	0,09	
		27. 5. 1911	1190	0,09	
		28. 5. 1911	1240	0,075	
		29. 5. 1911	1200	0,08	
		30. 5. 1911	1000	1,8	
		31. 5. 1911	310	0,8	
		1. 6. 1911	950	0,2	
		2. 6. 1911	1280	0,6	
		3. 6. 1911	1230	0.2	
		4. 6. 1911	270	0,4	
		5. 6. 1911	380	0,1	
		6. 6. 1911	1270	0,5	
		7. 6. 1911	720	0,4	
		8. 6. 1911	610	0,2	
		9. 6. 1911	1000	0,1	
		10. 6. 1911	1000	0,3	
		11. 6. 1911	820	0,2	
		12. 6. 1911	940	Undeutl. Spiegel	
		13. 6. 1911	850	0.15	
		14. 6. 1911	800	0.09	



Lfd. No.	Patient	Datum	Harnmenge in 24 Std. ccm	Arsenmenge mg	Bemerkungen
13	Noch: O. St.	15. 6. 1911	760	Undeutl. Spiegel	
		16. 6. 1911	300	" "	
		17. 6. 1911	400	" "	
		18. 6. 1911	180	" "	
		1. 7. 1911	500	" "	
14	Frl. v. M. . .	29. 4. 1911	720	3,6	0,36 g am 28. 4. 1911.
		30. 4. 1911	590	0,08	
		1. 5. 1911	540	0,4	
		2. 5. 1911	1050	0,8	
		3. 5. 1911	1700	0,3	
		4. 5. 1911	1400	0,4	
		5. 5. 1911	850	0,3	
		6. 5. 1911	1400	0,4	
		7. 5. 1911	850	0,3	
		8. 5. 1911	1400	0,3	
		9. 5. 1911	780	0,07	
		10. 5. 1911	610	0,05	
		11. 5. 1911	480	0,1	
		12. 5. 1911	1430	0,15	
		13. 5. 1911	610	0,05	
		14. 5. 1911	780	0,05	
		15. 5. 1911	920	0,1	
15	Fr.	13. 4. 1911	520	5,6	0,4 g am 12. 4. 1911.
		14. 4. 1911	800	0,5	
		15. 4. 1911	490	1,1	
		16. 4. 1911	520	0,4	
		17. 4. 1911	650	0,1	
		18. 4. 1911	890	0,3	
		19. 4. 1911	480	0,4	
		20. 4. 1911	405	0,4	
		21. 4. 1911	620	0,08	
		22. 4. 1911	575	0,1	
		23. 4. 1911	1250	0,3	
		24. 4. 1911	1390	0,15	
		25. 4. 1911	950	0,08	
		26. 4. 1911	1120	0,07	
		27. 4. 1911	1490	0,08	
		28. 4. 1911	1500	0,08	
		29. 4. 1911	840	0,1	
		30. 4. 1911	500	0,08	
		1. 5. 1911	850	0,05	
		2. 5. 1911	740	0,07	

Aus dieser Zusammenstellung ist der auffallende Unterschied zwischen intramusculärer bezw. subcutaner und intravenöser Injection zu ersehen. Während bei intramusculärer Anwendung niemals grössere Mengen wie 1,5 mg As pro 24 Stunden Harn gefunden wurden, ist bei intravenöser Injection die maximale gefundene Dosis 5,6 mg Arsen.

Bei dieser Art der Application scheidet sich mit der ersten Harnmenge am ersten bezw. zweiten Tag eine reiche Menge Arsen aus; dann folgt manchmal ein Latenzstadium von 1 Tag, wo nur Spuren Arsen eliminirt werden. Die Elimination in den ersten 10—14 Tagen beträgt im Mittel etwa 0,4 mg Arsen; in dieser Periode variirt die ausgeschiedene

Menge Arsen. Nach dieser Zeit sinkt das Quantum des eliminirten Arsens pro 24 Stunden unter dasjenige, welches bei intramusculärer bezw. subcutaner Einspritzung ausgeschieden wird; es beträgt unterhalb 0,1 mg Arsen, und bleibt für den Rest der Eliminationsperiode ziemlich constant.

Was die Dauer der Ausscheidung bei intravenöser Anwendung anbetrifft, so ist aus der Tabelle zu ersehen, dass noch nach 30 Tagen minimale Arsenspiegel in der 24 Stunden-Harnmenge zu finden sind.

Die nächstfolgende Tabelle zeigt die Schnelligkeit der Ausscheidung und das Quantum des Arsens, welches in den ersten Stunden nach der intravenösen Application ausgeschieden wird.

Lfd. No.	Patient	Datum	Stundenzahl nach der Injection	Harnmenge ccm	Arsenmenge mg	Bemerkungen
16	F. M. . .	3. 5. 1911	4	I. Menge 280	5,1	0,6 g am 3.5.1911 um 6 Uhr Abends.
		3. 5. 1911	5	II. Menge 100	0,3	
		4. 5. 1911	24	380	1,4	
17	Fr. K. . .	12. 4. 1911	$^1/_2$	75	5,4	0,49 g am 12. 4. 1911 um 7 Uhr Abends.
		13. 4. 1911	12	410	0,15	
18	Frl. v. M.	28. 4. 1911	1	400	1,9	0,36 g am 28. 4. 1911 um 6 Uhr Abends.
		28. 4. 1911	3	40	1,0	
		29. 4. 1911	9	180	0,7	
19	Fr. R. . .	19. 5. 1911	6	720	2,9	0,6 g am 18. 5. 1911 um $6^1/_2$ Uhr Abends.
20	Fr. Ko. .	12. 5. 1911	3	590	0,5	0,4 g am 12. 5. 1911.
		13. 5. 1911	5	150	0,3	
		14. 5. 1911	24	1030	0,7	
		15. 5. 1911	24	850	0,5	
21	E. Ein.. .	13. 6. 1911	2	110	0,7	0,2 g am 13. 6. 1911 um 2 Uhr Nachm.
		13. 6. 1911	3	120	0,2	
		13. 6. 1911	5	80	0,08	
		14. 6. 1911	10	190	0,1	
		15. 6. 1911	24	1100	0,1	
22	Dr. M. . .	13. 6. 1911	1	350	0,3	0,2 g am 13. 6. 1911 um 2 Uhr Nachm.
		13. 6. 1911	4	110	0,8	
		14. 6. 1911	24	490	0,05	
		15. 6. 1911	24	580	0,35	
23	Fal. . . .	13. 6. 1911	1	90	0,2	0,2 g am 13. 6. 1911 um 2 Uhr Nachm.
		13. 6. 1911	4	140	0,4	
		14. 6. 1911	24	790	1,1	
24	Frl. N.. .	13. 6. 1911	3	320	1,7	0,3 g am 13. 6. 1911 um 2 Uhr Nachm.
		14. 6. 1911	24	890	0,5	

Wir ersehen aus diesen Tabellen, dass die Ausscheidung des Arsens im Harn bei intravenöser Injection sehr schnell beginnt, und schon nach einer halben Stunde haben wir bei einer Patientin in nur 75 ccm Harnmenge 5,4 mg Arsen gefunden. Auch in allen anderen Fällen sehen wir, dass die Ausscheidung schnell erfolgt, und dass das in den ersten Stunden ausgeschiedene Quantum Arsen ebenso gross oder noch grösser ist wie die Summe des in allen folgenden Tagen eliminirten Arsens.



Die Ausscheidung des Salvarsans durch den Darm.

Die Gesammtmenge Arsen, welche bei den behandelten Patienten mit dem Harn eliminirt wurde, ergiebt die befremdliche Thatsache, dass nur eine verhältnissmässig kleine Menge Arsen durch die Nieren ausgeschieden wird. Wir haben nun in einer Reihe von Untersuchungen bei verschiedenen Patienten die Mengen des Arsens in den Darmentleerungen bei intravenöser sowohl wie bei intramusculärer bezw. subcutaner Einspritzung quantitativ bestimmt. Die untenstehende Tabelle giebt die Menge Arsen, welche durch den Darm eliminirt wurde, und vergleicht dieselbe mit der Menge Arsen, die durch die Nieren ausgeschieden wurde.

Lfd. No.	Patient	Datum	Arsenmengen in		Bemerkungen
			Fäces mg	Harn mg	
25	Fr. K. . .	12. 5. 1911	4,6	0,5	0,4 g am 12. 5. 1911 intravenös.
		13. 5. 1911	10,3	0,3	
		14. 5. 1911	7,3	0,7	
		15. 5. 1911	2,1	0,5	
		16. 5. 1911	1,0	0,4	
		17. 5. 1911	0,8	0,6	
		18. 5. 1911	0,9	0,4	
		19. 5. 1911	0,5	0,1	
26	Ein. . . .	8. 6. 1911	0,6	0,15	0,15 g am 17. 6. 1911 intravenös.
		9. 6. 1911	Keine Fäces	0,1	
		10. 6. 1911	0,8	0,08	2 Mal 0,2 g am 13. 6. 1911 intravenös.
		11. 6. 1911	0,2	0,05	
		14. 6. 1911	1,3	1,1	
		15. 6. 1911	0,15	0,9	
27	Ad. . . .	20. 5. 1911	Undeutlicher Spiegel	0,3	0,4 g am 19. 5. 1911 intramusk. Stuhlverstopfg. u. ganz minimale Menge ausgeschieden.
			0,05	0,14	
28	St.	6. 6. 1911	1,4	0,5	2 Mal 0,6 g am 29. 5. 1911 intravenös.
		1. 7. 1911	0,05	Undeutl. Spiegel	
29	Ldg. . . .	1. 5. 1911	1,9	0,8	0,4 g am 28. 4. 1911 intramuskulär.
		18. 5. 1911	0,8	0,2	
		23. 5. 1911	0,4	0,15	
		29. 5. 1911	0,3	0,10	
30	Russ . . .	19. 5. 1911 (Nach 6 Std.)	Keine Fäces	2,9	0,6 g am 18. 5. 1911 intravenös.
		20. 5. 1911	Keine Fäces	—	
		21. 5. 1911	3,9	—	

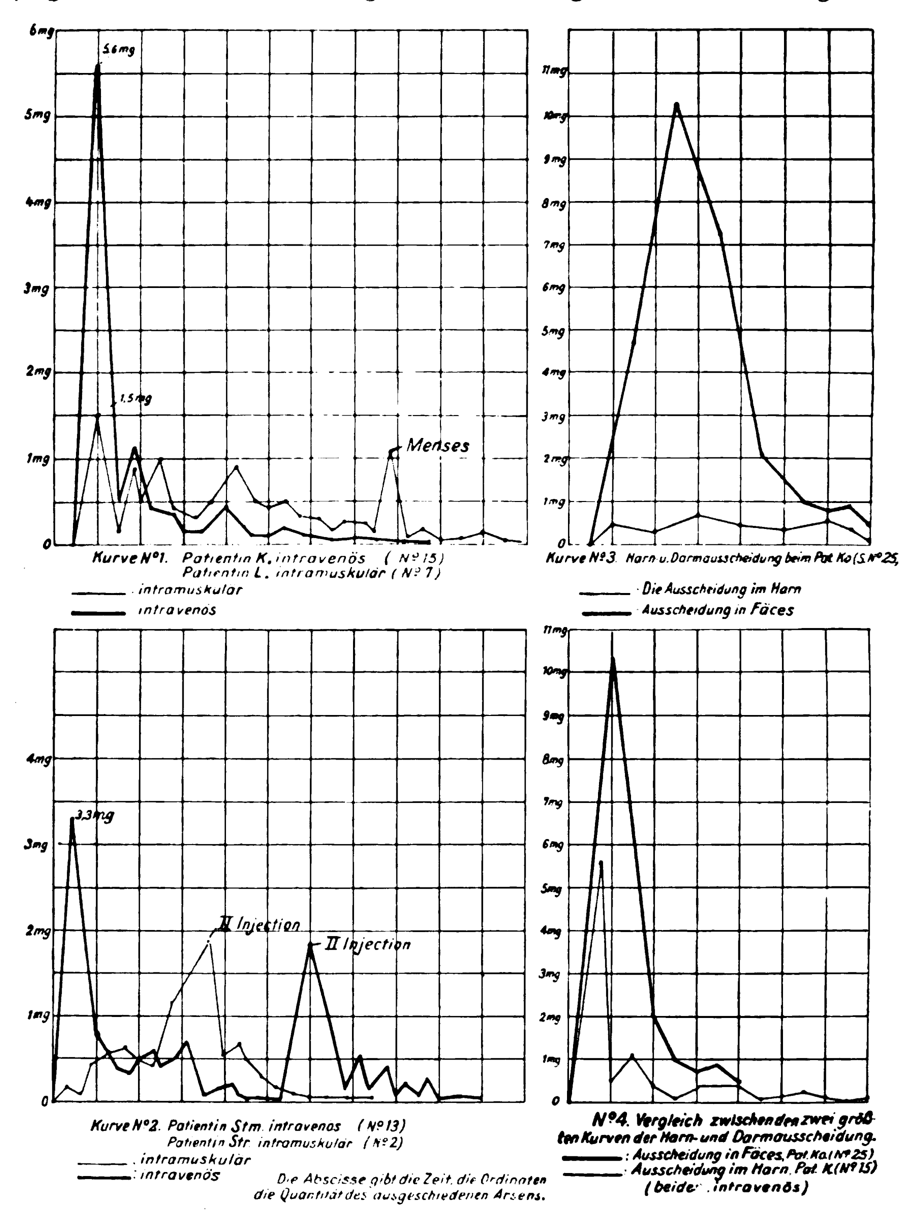
Es ergiebt sich aus der Tabelle, dass eine beträchtliche Menge Arsen durch den Darm ausgeschieden wird, und dass diese Menge grösser ist, als die mit dem Harn eliminirte; vielfach beträgt die Arsenmenge im Darm das 2 und 10fache des Harnarsens. Diese Beobachtung gilt sowohl für die intramusculäre wie für die intravenöse Application.

Die nachstehenden Curven beziehen sich auf diejenigen Patienten, bei denen die Ausscheidung längere Zeit hindurch untersucht wurde, und bei denen ein relativ grosses Quantum Arsen innerhalb 24 Stunden im Harn entleert wurde.

Die Curven No. 1 und 2 zeigen die Beziehungen zwischen intramusculärer und intravenöser Application, und Curve 1 von Patientin L. (intramusculär) und von Patientin K. (intravenös); beide erhielten 0,4 g



Salvarsan. Die Curve No. 2 stammt von dem Patienten Stm. (intravenös) und von dem Patienten Str. (intramusculär); beiden wurde 0,6 g Salvarsan injicirt. Curve No. 3 giebt den Vergleich zwischen Darm- und Nierenausscheidung beim Patienten K. bei intravenöser Einverleibung von 0,2 g. Die Curve No. 4 zeigt die Beziehungen zwischen der grössten



beobachteten Menge Arsen, welche in den Fäces, und der grössten Menge, welche in dem Harn beobachtet wurde. Sie stammen vom Patienten Ka., bei welchem durch den Darm in 24 Stunden 10,3 mg eliminirt wurden, und dem Patienten K., bei dem innerhalb 24 Stunden im Harn 5,6 mg ausgeschieden wurden.

Zum Vergleich wurde auch in einigen Versuchen die Elimination des Arsens beim Thiere verfolgt, und zwar bei Hunden. Es wurde die Aus-



scheidung bei beiden Applicationsarten bestimmt, im Harn und in den Fäces; darüber giebt die beistehende Tabelle Auskunft.

Hund No.	Datum	Arsenmengen		Bemerkungen
		im Harn mg	in Fäces mg	
I.	11. 4. 1911	Kein Harn	Kein Koth	0,2 g am 10. 4. 1911 intramusculär.
	12. 4. 1911	0,3	Kein Koth	
	13. 4. 1911	0,1	0,8	
	14. 4. 1911	0,2	0,4	
	15. 4. 1911	0,3	Kein Koth	
	16. 4. 1911	0,1	0,5	
II.	11. 6. 1911	Kein Harn	Kein Koth	0,1 g in schwach alkalisch. Lösung intravenös eingespritzt am 10. 6. 1911.
	12. 6. 1911	2,1	1,4	
	13. 6. 1911	0,3	Kein Koth	
	14. 6. 1911	0,5	Kein Koth	
	15. 6. 1911	0,2	Kein Koth	
	16. 6. 1911	0,3	1,1	
	17. 6. 1911	0,1	0,7	
	18.—23. 6. 1911	0,5	0,6	
	10. 7. 1911	0,05	0,08	

Die Ausscheidung bei Hunden geschieht, wie ersichtlich, in ähnlicher Weise wie bei Menschen. Bei intramusculärer Application geht sie langsamer vor sich, und zwar in Mengen von 0,1—0,3 mg täglich ausgeschiedenen Arsens. Nach intravenösen Injectionen wird der grösste Teil Arsen bald nach der Operation ausgeschieden. Die Darmausscheidung bei beiden Verfahren ist sehr gross, ebenso die Dauer derselben. Noch einen Monat nach einer intravenösen Application sind Spuren von Arsen sowohl im Harn wie in den Fäces nachgewiesen worden.

Auch bei Kaninchen und Ratten ist die Dauer der Salvarsanausscheidung, wie Blumenthal und Navassart angegeben haben, grösser als die anderer aromatischer Arsenverbindungen. Auch war die Affinität der Organe, besonders der Leber zu Salvarsan stärker als zu anderen Arsenpräparaten. Es war uns nicht möglich, diese Verhältnisse beim Menschen zu untersuchen mangels geeigneten Sectionsmaterials. Bornstein fand noch nach Monaten in den Organen, speciell in der Niere, Arsen und vermuthet daher, dass auch im Harn noch Monate lang Arsen anwesend sein müsste.

Im Eiter aus Abscessen, die durch subcutane Injectionen entstanden waren, fanden wir kein Arsen, allerdings verfügen wir nur über wenige Versuche.

In den Haaren konnten bei zwei Patienten nach intramusculärer Application deutliche Spuren von Arsen nachgewiesen werden. Bei anderen Patienten waren die Ergebnisse negativ, so dass wir noch einige Versuche an Hunden ausführten zur Erledigung der Frage, ob das Arsen regelmässig in den Haaren deponirt wird: Ein grosser Hund erhält am 10. 4. 1911 0,1 g Salvarsan subcutan, nachdem vorher in 11,5 g Haaren die Arsenprobe negativ ausfiel, am 18. 4. nochmals 0,2 g subcutan, am 28. 4. 0,25 g subcutan; am 8. 5. werden 5,2 g Haare abgeschnitten und auf Arsen untersucht. Resultat: Undeutlicher Spiegel. Am 28. 5. 9 g Haare untersucht. Resultat: Deutlicher Spiegel (0,05 mg). Es wird also eine minimale Menge Salvarsan in den Haaren deponirt. Dieses Ergebniss steht im Einklang mit den Befunden, welche M. Frenkel-Paris an Schafen



erhoben hat aus der Gegend von La Bourboule, dem bekannten Badeort mit arsenhaltigen Quellen. Er fand in der Wolle nachweisbare Menge von Arsen.

Die Ausscheidung des Salvarsans in dem Liquor cerebrospinalis wurde bei sechs Patienten geprüft in 10—15 ccm Flüssigkeit. Der March'sche Apparat wurde so klein als möglich gestaltet und die Entweichung des Wasserstoffgases sehr langsam eingerichtet. Es wurden nur bei zwei Patienten Arsenspuren gefunden. In einem Fall war die Diagnose Dementia paralytica und in dem zweiten Fall Lues cerebrospinalis. Beide Patienten hatten 0,4 g intravenös erhalten. Die Punction fand eine Woche nach der Einspritzung statt. Bei den anderen vier Patienten war der Befund durchaus negativ bei gleicher Menge Medicament und gleicher Application.

In welcher Form wird nun das Arsen nach Salvarsanapplication ausgeschieden?

Zur Entscheidung der Frage, ob das Salvarsan als solches oder nach vorhergehender Spaltung aus dem Organismus im Harn und Fäces ausgeschieden wird, wird man sich erinnern müssen, dass das Salvarsan, wie andere Atoxylderivate, die Diazoreaction giebt, wie von uns bereits früher berichtet wurde. Diese Reaction bleibt bei etwas erheblicheren Mengen (0,6 g Salvarsan) 2—4 Tage lang im Harn positiv. Der Harn der ersten Tage, in dem eine grössere Menge Arsen vorausgesetzt werden konnte, wurde auf ein kleines Volum gebracht und filtrirt, das Filtrat in üblicher Weise diazotirt, indem in der Kälte die Lösung mit verdünnter HCl angesäuert, dann mit Natr. nitrit. und einer Lösung von 25 procentigem α-Naphtol gelöst in NaOH versetzt wurde. Der ausgeschiedene Farbstoff löste sich in überschüssiger Natronlauge. Zur Ausscheidung wurde verdünnte Salzsäure zugesetzt, dann filtrirt und der Niederschlag mit destillirtem Wasser gewaschen und in absolutem Alkohol gelöst. Die alkoholische Lösung abgedampft, mit Wasser aufgenommen, in üblicher Weise oxydirt und auf Arsen geprüft.

Die Resultate waren alle positiv. Wir konnten in allen Farbstoffniederschlägen Arsen feststellen. Dieses Ergebniss beweist, dass es sich um eine Diazoverbindung des Salvarsans handelt, d. h. es wird dieses unverändert aus dem Organismus ausgeschieden. Im Filtrat des Farbstoffniederschlages wurde ebenfalls eine minimale Menge Arsen nachgewiesen. Dieses Arsen konnte von einer nicht in Reaction getretenen kleinen Salvarsanmenge herrühren, weil ja die Diazoreaction nicht quantitativ ausfällt. Ob auch in den nächstfolgenden Tagen der Eliminationsperiode unverändertes Salvarsan ausgeschieden wird, konnte bei den ganz minimalen Mengen Arsen in der späteren Ausscheidungsperiode nicht bewiesen werden. Es ist aber die Feststellung von Wichtigkeit, dass gerade in der ersten Zeit der Ausscheidung, wo die grösste Menge Arsen den Organismus verlässt, dieses in der Form des Dioxydiamidobenzols geschieht, d. h. in derselben Form, in welcher es dem Körper einverleibt worden ist.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.






v.13
1913
Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.
23669
23669